FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966.

THÈSE

N° 992

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Lucien MAAREK

né le 19 mars 1935 à Tunis (Tunisie).

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS NEURO-PSYCHIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE.

(Rapport de 26 observations).

ooOoo

Président : Georges BROUET, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Lucien MAAREK

né le 19 mars 1935 à Tunis (Tunisie).

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS NEURO-PSYCHIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE.

(Rapport de 26 observations).

ooOoo

Président : Georges BROUET, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribosière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A ma Femme

A ma Fille

A mon Frère

A tous les Miens.

A Monsieur le Professeur Georges BROUET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de ma vive reconnaissance et de
ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur Pierre TOURNANT

Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Paris

Médecin chef de l'hôpital de Compiègne

Il m'a donné l'idée de cette thèse,
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. MARCHE

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu me guider, me conseiller, et me diriger dans la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

Aux médecins qui nous ont ouvert leurs archives
et qui nous ont autorisé à utiliser les observations
rapportées dans ce travail :

Monsieur le Docteur CHADOURNE

Médecin Directeur du Sanatorium de Chevilly-Larue
et à ses collaborateurs.

Monsieur le Docteur BOCQUET

Médecin Directeur du Sanatorium de Villiers-sur-Marne et
à ses collaborateurs.

Monsieur le Docteur THIBIER

Médecin Directeur du Centre Edouard Rist

Monsieur le Docteur GAYET

Médecin Chef du Sanatorium d'Ollencourt

Monsieur le Docteur FERDIERE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Monsieur le Docteur ABELOOS

Médecin du sanatorium de Villiers sur Marne

Messieurs les Docteurs LEPEUPLE et VIVIEN

Médecins du Centre Edouard Rist

Monsieur le Docteur R. DURAND

Ancien Chef de Clinique ophtalmologique

Nous exprimons nos remerciements les
plus sincères et notre reconnaissance pour
l'aide qu'ils nous ont apportée de la façon
la plus confraternelle.

S O M M A I R E

ETUDE ANALYTIQUE

Chapitre I : Les malades
Chapitre II : Les accidents observés
Chapitre III : Les traitements en cause

ETUDE SYNTHETIQUE

Chapitre IV : Les troubles psychiques
Chapitre V : Les manifestations douloureuses
Chapitre VI : Les névrites optiques
Chapitre VII : Les troubles digestifs
Chapitre VIII : Autres manifestations.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Perspectives neuro-psychiatriques

CONCLUSIONS.

oooOooo

I N T R O D U C T I O N

"La pensée libre, pour se manifester exige la réunion harmonique dans le cerveau de conditions organiques, physiques et chimiques..."

Claude BERNARD.

Cette phrase résume toute l'évolution de la neuro-psychiatrie depuis un siècle.

Dans un premier temps, la méthode anatomo-clinique, complètée par les progrès de la connaissance histologique, a fourni des données qui demeurent fondamentales.

Avec des possibilités techniques toujours accrues, la neuro-physiologie (et singulièrement l'électro-physiologie des centres) est en plein développement. Mais l'évolution contemporaine de cette discipline la lie intimement aux découvertes d'ordre biochimique. (Les travaux concernant les médiateurs chimiques et les précurseurs vitaminiques des enzymes ont été à l'origine de l'essor remarquable de la neurochimie. Plus récemment, la découverte de drogues modifiant le comportement a fait naître la "psycho-chimie", complément de la "psycho-pharmacologie".

Il est remarquable qu'un médicament antituberculeux de synthèse l'iproniazide ou isopropyl-isoniazide, ait été l'un des fils directeurs dans cette voie de recherche, cet anti-dépresseur semblant agir comme inhibiteur de la mono-amine-oxydase.

L'usage étendu des tuberculostatiques devait d'ailleurs révéler les effets secondaires singuliers de ces drogues sur le système nerveux.

L'introduction en thérapeutique phtisiologique de l'isoniazide et de la cyclosérine avait fait connaître leurs effets stimulants et même convulsivants, ainsi que de curieuses neuropathies périphériques électivement provoquée par leur emploi. A la suite de certaines publications américaines, une action anti-vitaminique B6 a été invoquée pour expliquer ces troubles, posant le problème d'interférences métaboliques. La découverte de l'éthionamide (1314 Th) synthétisé par le D. LIBERMANN, étudié au laboratoire par N. RIST et leurs Collaborateurs, a encore accru l'intérêt que justifie l'étude de ces faits. Ce médicament majeur de l'infection tuberculeuse, actif sur des souches résistantes à l'I.N.H. s'est en effet révélé d'un maniement difficile.

Responsable fréquemment d'une dyspepsie, pénible mais sans gravité, il peut provoquer chez certains malades des accidents beaucoup plus sérieux, le plus souvent d'ordre neuro-psychiatrique. C'est surtout en association avec l'isoniazide, au cours de traitements d'attaque, et plus encore lorsqu'il est administré avec de la cyclosérine, à l'occasion des relances thérapeutiques que l'éthionamide apparaît responsable de tels effets secondaires.

Signalés dans d'assez nombreuses publications, ils ont été l'objet de plusieurs études du Professeur G. BROUET et du Docteur J. MARCHE qui ont insisté sur leur évidente ressemblance avec les manifestations pellagreuses. Dans leur rapport aux Congrès de Rome (1963) et dans la thèse de leur Collaborateur J. MODAI, tous les aspects clinique et physiopathologiques du problème sont exposés et des observations très typiques sont rapportées.

Le présent travail se propose seulement d'être une contribution complémentaire.

C'est en milieu sanatorial que nous avons recherché des observations inédites. Grâce à la bienveillance des Médecins Directeurs, nous avons pu en réunir 20, provenant du Centre Ed. Rist (8 cas), des sanatorium de Chevilly Larue (5 cas), d'Ollencourt (4 cas), Villiers sur Marne (3 cas). Nous y avons ajouté une observation de l'Hôpital de Compiègne, communiquée par le Docteur TOURNANT et cinq autres provenant des archives du Docteur MARCHE.

A partir de cette documentation et des faits déjà publiés, nous avons essayé de définir les caractères essentiels de ces accidents, d'un point de vue essentiellement neuro-psychiatrique. Une première partie de notre travail est essentiellement analytique, s'efforçant de dégager les caractéristiques générales du groupement de cas étudiés.

La seconde partie est un essai de synthèse des connaissances actuelles concernant cette question.

Les enseignements ressortant de l'examen de cette nouvelle série d'observation confirment les notions déjà établies, en précisant certains points particuliers. La ressemblance des troubles induits par la chimiothérapie avec la pellagre est confirmée et la possibilité d'interférence des médicaments avec la vitamine P.P. apparaît comme très probable.

L'intérêt physio-pathologique de ces faits ne saurait échapper au neuro-psychiatre ; non seulement leur connaissance est nécessaire en pratique mais elle ouvre des perspectives passionnantes dans la voie de la recherche.

***

CHAPITRE I.

LES MALADES

Il est intéressant de donner un état signalétique des malades en cause, d'autant plus qu'on a invoqué certaines prédispositions pour expliquer les troubles du comportement provoqués par la chimiothérapie anti-tuberculeuse et en particulier par l'éthionamide.

Les 26 observations réunies concernent 13 hommes et 13 femmes et compte tenu de l'origine des documents utilisés, il n'est pas possible d'envisager une prédominance dans l'un ou l'autre sexe.

Les âges s'échelonnent de 21 à 66 ans, avec prédominance entre 20 et 40 ans, dans les deux sexes, comme le montre la figure. Cette répartition n'a aucune signification particulière.

Les origines sont diverses : 11 femmes sont françaises d'origine, une est de souche polonaise et une autre américaine des U.S.A. Parmi les hommes, on compte seulement 8 français d'origine ; il y a deux algériens un espagnol, un yougoslave et un noir du sénégal. Ceci reflète assez fidèlement la population hospitalière et sanatoriale.

Les professions sont aussi très variées

femmes 4 sans profession
1 médecin
1 étudiante en médecine
1 étudiante en droit
2 laborantines

1 démonstratrice
1 chauffeur de taxi
1 employée de maison
1 femme de ménage

hommes

1 instituteur
1 étudiant en médecine
1 expert comptable
1 employé de bureau
1 infirmier
1 mécanicien
3 ouvriers métallurgistes
1 maçon
1 chauffeur
1 cantonnier
1 manoeuvre

Il en ressort que toutes les activités sont représentées. La proportion de "travailleurs intellectuels" peut paraître élevée mais le fait s'explique par l'origine d'un certain nombre de dossiers (sanatorium des Etudiants). Une seule conclusion s'impose : les adultes des deux sexes et de toutes les conditions sociales sont également touchés.

Les antécédents signalés dans les dossiers mis à notre disposition ont également retenu notre attention, en particulier l'alcoolisme, les troubles digestifs, le diabète et surtout les accidents psychiatriques.

L'alcoolisme est évident chez 4 hommes (observations 3, 16, 20 et 21) et 2 d'entre eux ont développé une névrite optique. Un de ces malades étant en outre un ulcéreux, gastrectomisé (observation 20).

Les troubles digestifs sont signalés chez deux autres patients manifestations colitiques imprécises chez une femme (observation 2) et amibiase chez un algérien, atteint en outre d'un diabète sucré (observation n° 7). Aucun syndrome psychiatrique n'est retrouvé dans le passé des 26 sujets étudiés.

Deux fois existe une certaine tendance dépressive et hypochondriaque, avec anxiété signalée par l'entourage (observations 12 et 24). Enfin chez un réfugié de Yougoslavie, blessé aux testicules pendant la guerre, ayant vécu en camps de réfugiés et plus souvent à l'hôpital du fait d'une tuberculose évoluant depuis 1948, le terrain social et psychologique pouvait être considéré comme un élément favorisant l'installation d'une dépression anxieuse (observation 17).

Mais il s'agit de faits mineurs et notre enquête prouve que les accidents de la chimiothérapie antituberculeuse peuvent survenir brutalement et se développer gravement chez des individus ayant eu jusqu'alors un comportement apparemment normal.

La tuberculose elle même ne montre pas de caractéristiques particulières dans ce groupe. Il s'agit de phtisie communes pour la majorité des cas.

On dénombre :

- 13 tuberculoses pulmonaires de découverte récente (7 hommes et 5 femmes) dont 2 formes limitées, 8 formes moyennement étendues et 3 formes étendues ;

- 11 tuberculoses pulmonaires anciennes, en majorité chroniques et étendues, dont 3 en poussées évolutive récente (en particulier une miliaire avec localisation méningée).

- 2 tuberculoses ganglionnaires.

L'état général n'était sérieusement altéré du fait de la tuberculose ou des tares associées que dans 6 des cas (observations 3, 7, 12, 15, 17 et 20).

En conclusion, les patients qui ont développé des accidents sévères au cours du traitement tuberculostatique représentent un échantillon sans grandes particularités, très comparable à la population communément observée en milieu hospitalier et Sanatorial. Si des facteurs seconds ont pu jouer un rôle dans la genèse des troubles observés, le rôle des médicaments est manifestement au premier plan.

CHAPITRE II

LES ACCIDENTS OBSERVES

Les troubles provoqués par la chimiothérapie anti-tuberculeuse comportant l'administration d'Ethionamide sont dans ce groupe, essentiellement d'ordre psychique et remarquablement stéréotypés.

On compte :

- 23 syndromes dépressifs avec mélancolie et anxiété
- un état confusionnel avec délire halucinatoire,
- deux névrites optiques.

1° - Les syndromes dépressifs représentent l'accident de beaucoup le plus caractéristique. Il a été observé chez 13 femmes et 10 hommes.

Le plus souvent, l'asthénie physique, et l'anxiété résument la symptomatologie. Une extrême lassitude, une tristesse anormale, la crainte de ne pas guérir sont les signes les plus précoces et les plus communément observés. Il s'y associe toujours une insomnie et souvent une somnolence diurne, allant jusqu'à la torpeur dans les formes les plus sévères. Un délire peut être associé, il en fut ainsi chez 5 malades (observations 1, 14, 17, 18, 19), il s'agit soit de bouffées délirantes, soit d'un vrai tableau de mélancolie délirante.

Un certain degré de confusion mentale peut exister mais c'est une éventualité peu fréquente, signalée seulement dans trois cas (observations 12, 19, 22). Il s'agit d'une situation grave, dont le pronostic est dominé par le risque de suicide : des idées de suicide existaient chez 10 de ces patients et deux d'entre eux ont fait une tentative (observations 16, 26).

L'évolution est en général rapidement regressive après l'interruption du traitement ou sa modification. Dans un cas cependant (observation n° 14) une psychose chronique de type paraphrénique parut s'installer au décours de l'épisode aigu, ce qui, n'est pas sans intérêt sur le plan doctrinal.

2° - Un syndrome confusionnel avec délire hallucinant avec amnésie fut observé chez un alcoolique chronique, en traitement depuis plusieurs mois et qui n'avait jusqu'alors manifesté qu'un discret état dépressif avec anxiété (observation "3").

3° - Deux névrites optiques révélées par une baisse de la vision des couleurs installées progressivement, sans autre signes neuro-psychiques, chez des alcooliques (observations 20 et 21).

Des signes d'accompagnement d'un grand intérêt pratique et théorique ont été observés sur lesquels nous reviendrons :

1 - des manifestations douloureuses variées, réalisant principalement un syndrome pseudo-rhumatismal des membres supérieurs, se compliquant dans un cas d'une maladie de Dupuytren (observation 12) et réalisant chez un autre patient des troubles trophiques si importants qu'un syndrome d'Aran Duchenne put être évoqué (observation 19).

On doit insister sur la valeur d'alarme de ces phénomènes douloureux qui sont souvent précoces mais beaucoup moins évocateurs que les acropathies sensitives et vaso-motrices. Ils existent dans 9 des observations rapportées (observations 9, 10, 12, 15, 18, 19, 22, 24, 25).

2 - des lésions cutanées, à type d'acné sont apparues deux fois (observations 10 et 11).

3 - une stomatite (observation 16).

4 - une tuméfaction douloureuse d'un sein chez un homme (observation 17).

5 - une ascension thermique, accompagnant les accidents et regressant avec eux (observation 25).

Enfin, une place à part mais très importante doit être faite aux troubles digestifs : ils sont expressément notés dans 20 observations et représentent la première manifestation pathologique 18 fois.

L'anorexie est presque toujours le premier symptôme, auquel s'associent ensuite nausées et vomissements, diarrhée parfois et surtout des gastralgies particulièrement pénibles et caractéristiques.

Un rapide amaigrissement en est généralement la conséquence atteignant 1 kg par semaine, ce qui est un signe d'alarme de grande valeur.

***

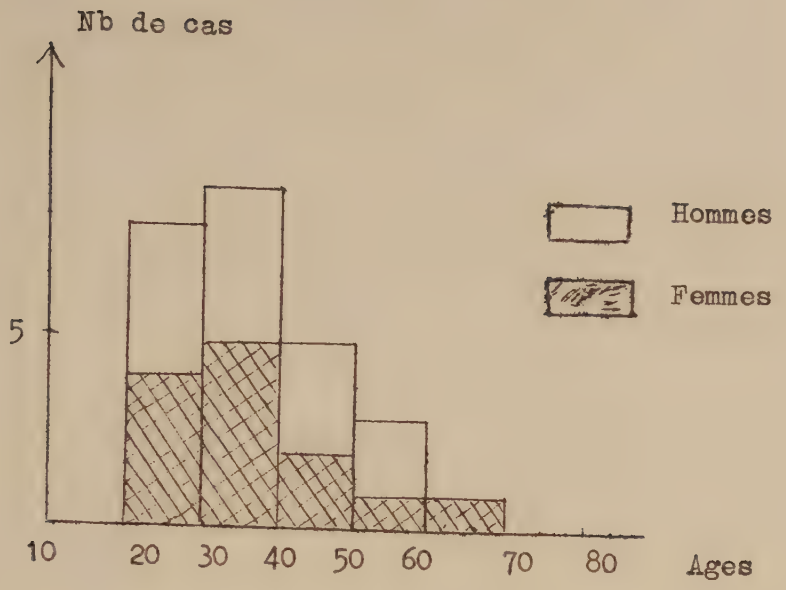

FIGURE I

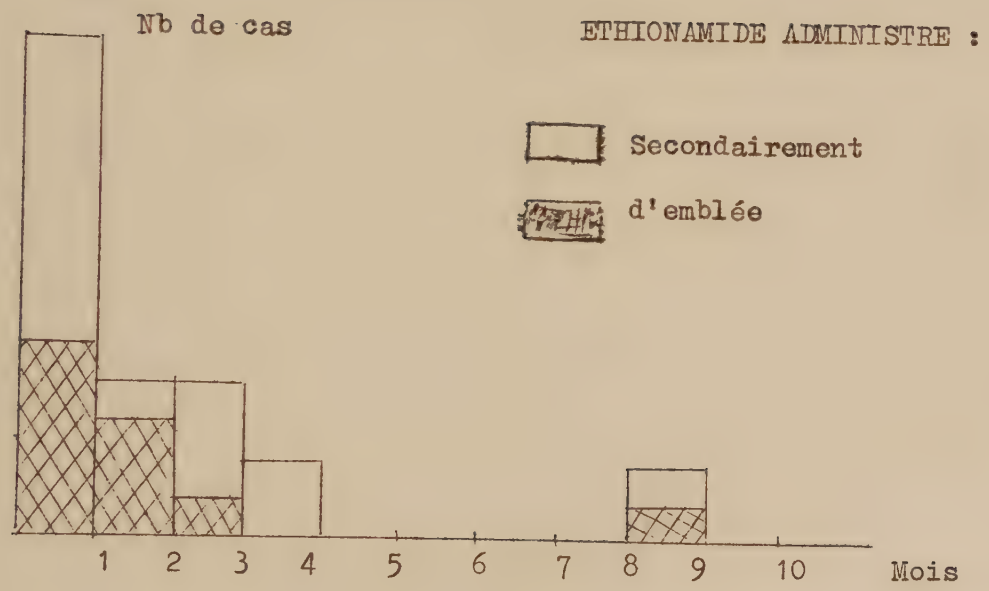

FIGURE 2

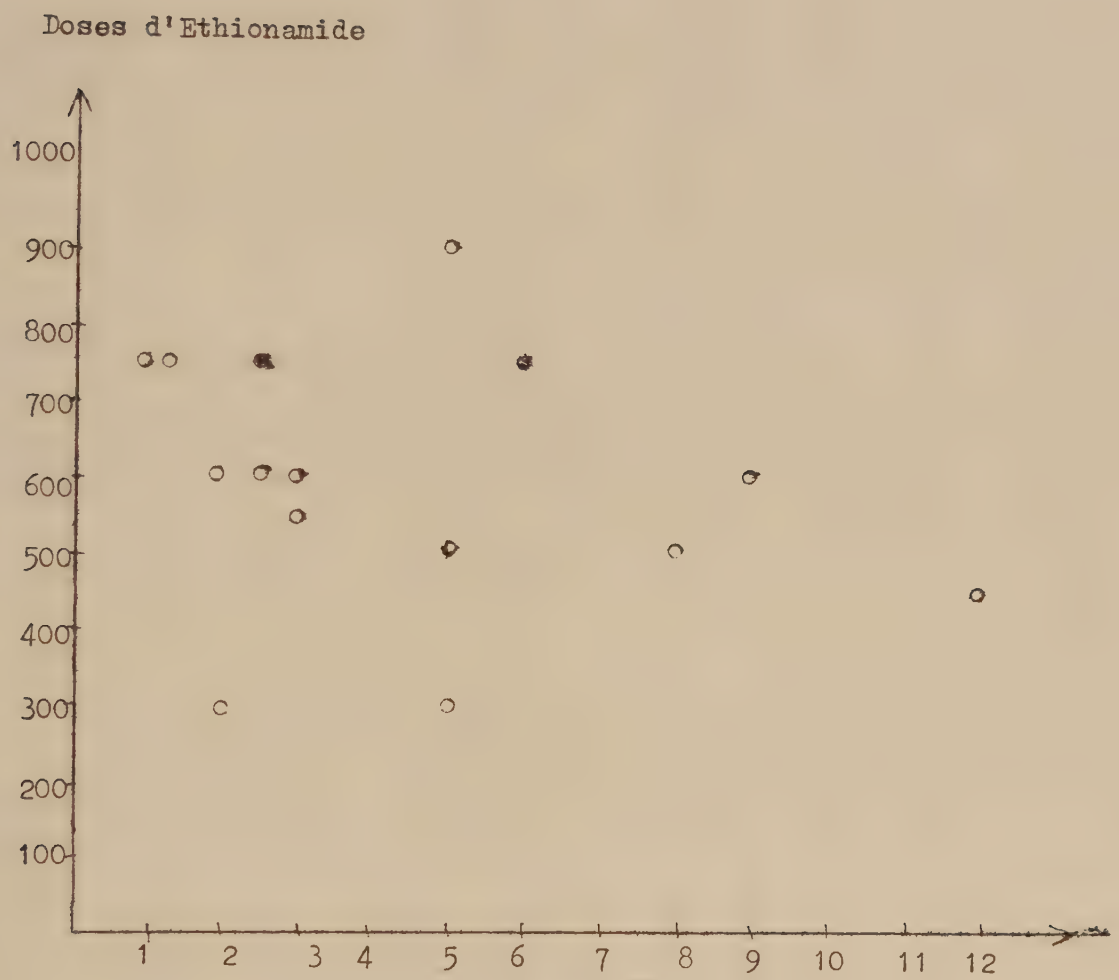
Doses d'Ethionamide
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

FIGURE 3

N°	Durée du traitement Sans Ethio	avec Ethio	Ethionamide Dose / voie	Isoniazide Dose	Autres médicaments
1	5 mois	15 jours	1 g. - [4 c.]	900 mg.	P.A.S. puis Cyclo.
2	6 mois	10 jours	0,5 [2 c.]	900 mg.	Strepto + Vio
3	2 mois 1/2	70 jours	0,75 [3 c.]	200mg. puis 600 mg.	Strepto
4	2 mois	20 jours	0,75 [3 c.]	600 mg.	Strepto
5	2 mois 1/2	70 jours	0,5 [2 c.]	750 mg.	Strepto + Vio
6		15 jours	1 g. [2 c.+1 s.]	300 mg.	Strepto
7	2 mois	10 jours	0,5 [1 s.]	300 mg.	Strepto
8	3 mois	15 jours	1 g. [2c.+1 s.]	600 mg.	Cyclo
9		70 jours	0,5 [2 c.]	300 mg.	
10	12 mois	20 jours	1 g. [2 s.]		P.A.S.
11	5 mois	35 jours	1 g. [2 s.]	300 mg.	Strepto + Vio
12	3 mois	8 mois	1 g. [2 s.]	500 mg.	
13		30 jours	1 g. [?]		Strepto + P.A.S.
14	1 mois	90 jours	0,5 [perfusion]	750 mg.	Strepto + P.A.S.
15		8 mois	0,5 [2 c.] puis 0,75	500mg puis 700 mg	Strepto
16		30 jours	1 g. [4 c.]		
17		20 jours	0,75 [3 c.]	500 mg.	Strepto + P.A.S.
18		30 jours	0,75 [3 c.]		Kana + P.A.S.
19	3 mois	?	0,50 [1 s.]	500 mg.	Strepto + P.A.S.
20	3 mois	90 jours	1 g. [4 c.]		Vio + Cyclo.
21	5 mois	60 jours	1 g. [2 c. + 1 s.]	500 mg.	Strepto.
22	1 mois 1/2	12 jours	0,5 [2 c.]	750 mg.	
23		8 jours	0,75 [3 c.]	600 mg.	
24		15 jours	0,50 [2 c.]	450 mg.	
25		15 jours	0,75 [3 c.]	600 mg.	Strepto.
26	9 mois	10 jours	0,75 [3 c.]	450 mg.	

TABLEAU 1

CHAPITRE III

LES TRAITEMENTS EN CAUSE

Toutes les observations concernent des tuberculeux traités par l'ethionamide au moment de l'apparition des premiers troubles considérés comme effet secondaire de la chimiothérapie.

1° - Dans la majorité des cas (16 sur 26) le traitement tuberculostatique était en cours depuis plusieurs mois déjà lorsque la décision fut prise d'administrer l'éthionamide. Cette notion est indiquée dans le tableau 1 et il apparaît que cette phase "sans éthionamide" a duré de 1 à 12 mois dans ce groupe.

Ce traitement initial associait, dans presque tous les cas les trois médicaments classiques (strepto, I.N.H., P.A.S.) aux doses communément utilisées et avait été bien toléré.

Les raisons qui justifièrent l'administration d'Ethionamide furent variables : changement d'établissement de soin, résultat de l'antibiogramme, arrêt de la streptomycine, couverture d'une intervention chirurgicale etc...

2° - Dans les autres cas, la cure avait comporté d'emblée l'administration d'ethionamide (10 sur 26).

Il s'agissait généralement d'une "relance thérapeutique" et certains patients avaient reçu antérieurement de l'I.N.H. pendant de longues périodes et même à forte dose sans incidents (observation 23 par exemple).

Il nous a paru intéressant de préciser le temps passé entre le début d'administration de l'ethionamide et l'apparition des premiers phénomènes d'intolérance. Ces délais sont indiqués dans le tableau 1 et représentent graphiquement par un diagramme (fig. 1)

Il en ressort que ce délai est généralement inférieur à 3 mois 21 cas sur 25) et le plus souvent à 6 semaines (17 cas sur 25). On compte en effet :

- les 2 premières semaines, 5 cas
- les 3e et 4e semaines 8 cas,
- les 5e et 6e semaines 4 cas.

Chez deux patients les effets secondaires ne se manifestent qu'au 8e mois de traitement.

- Dans l'observation 12, qui concerne une miliaire aiguë avec atteinte méningée compliquant une tuberculose pulmonaire torpide comme depuis 10 ans, l'administration quotidienne d'un gramme d'éthionamide, en suppositoire put être poursuivie sans incidents du 1er novembre 1959 au 27 juin 1960 : une anxiété avec troubles de la mémoire, insomnie rebelle, étourdissements justifia alors un bref arrêt du traitement avec réduction des doses d'I.N.H. et d'éthionamide. Malgré ces mesures et une apparente tolérance, une maladie de Dupuytren bilatérale se constitua et, au début d'octobre, un état dépressif s'installa, entraînant une fugue, se compliquant d'état confusionnel, justifiant un placement en maison de santé du fait des idées de suicide, aboutissant au tableau de la mélancolie stuporeuse grave.

- Dans l'observation 15 ou il s'agit d'une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale, avec importante altération de l'état général récemment découverte chez un africain du Sénégal, le traitement fut apparemment bien toléré du 12 avril au 5 novembre 1964, comportant 1 g par jour de streptomycine et per os, 600 mg d'I.N.H. + 500 mg d'éthionamide. Alors intervint une modification du traitement : injection de streptomycine trois fois par semaine et accroissement de la chimiothérapie (700 mg d'I.N.H. + 750 mg d'éthionamide). Un mois plus tard, le 6 décembre, au 8e mois de traitement, mais dans un délai de 1 mois après cette modification de posologie, le patient se plaint d'anorexie,

de brûlures gastriques. Cette situation s'aggrave les 3 mois suivants, entraînant un amaigrissement de 4 kg et l'installation d'un état dépressif sérieux avec agitation anxieuse, menaces de suicide et douleurs musculaires diffuses.

Ces deux observations ont un grand intérêt prouvant que la bonne tolérance prolongée n'est pas une garantie absolue contre les accidents et qu'il faut toujours tenir compte des signes d'alarmes, surtout s'ils se manifestent après un changement de posologie.

Nous avons également voulu préciser si les délais étaient différents selon que l'administration d'éthionamide avait eu lieu d'emblée ou secondairement. L'examen du diagramme (fig. 2) montre l'absence de différence ce qui confirme le rôle essentiel du médicament dans le déterminisme des accidents. L'influence des doses et de la voie d'introduction a été également envisagée :

- 10 patients recevaient 1 g par jour
- 8 patients recevaient 0,75 g par jour
- 8 patients recevaient 0,50 g par jour

sous forme de comprimés : 16 fois
de suppositoires : 5 fois.
des 2 voies associées : 3 fois
de perfusions : 1 fois

On peut en conclure qu'une dose modérée en suppositoires, réduit le risque mais ne l'écarte pas totalement.

Les Médicaments Associés.

L'éthionamide ne fut administré isolément qu'à un seul malade (observation 16). Son histoire est instructive : 4 comprimés d'éthionamide (1 g) sont administrés quotidiennement à partir du 13 novembre 1964 ; pendant un mois la tolérance est bonne, le poids passant de 49 à 50,5 kg ; à partir du 14 décembre s'installent des troubles digestifs (anorexie ; nausées et vomissements) avec asthénie et insomnie ; le 10 janvier 1965, le poids a rapidement baissé à 48 kg et une stomatite est observée ; le patient est

alors anxieux, déprimé (crises de pleurs), insomniaque. L'éthionamide est alors remplacée par l'association streptomycine (1 g par jour) et isoniazide (500 mg par jour) avec des vitamines B6 (500 mg par jour) et PP (500 mg jour) ainsi que du Nozinan (25 mg par jour). Ce changement n'empêche pas le patient de faire une tentative de suicide le 23 janvier (plaie cervicale, au couteau) entraînant l'arrêt du traitement. Celui-ci est repris le 18 février avec 250 mg d'I.N.H. et peut être poursuivi sans incidents jusqu'à la fin de l'année.

La preuve est ainsi faite que l'éthionamide peut, à lui seul non seulement provoquer les troubles digestifs qui en rendent l'utilisation si souvent difficile, mais aussi induire un syndrome dépressif grave, justifiant l'arrêt de toute chimiothérapie pendant un certain temps et une reprise prudente du traitement.

Au contraire, chez une majorité de malades, l'isoniazide avait pu être administrée à dose usuelle, antérieurement, ou même à forte dose, pendant plusieurs mois sans incidents et c'est l'adjonction d'éthionamide qui a entraîné l'apparition assez rapidement d'un syndrome secondaire.

En effet, dans 15 observations réunies, des doses quotidiennes d'I.N.H. variant de 300 à 900 mg avaient été données pendant des périodes de 5 semaines au minimum à 12 mois au maximum. Chez un seul patient (observation 19) un syndrome dépressif, était apparu après 3 mois d'I.N.H. à 550 mg par jour. Une représentation graphique (fig. 3) montre la dispersion des doses et des durées. Le risque inhérent à l'adjonction d'éthionamide de ne peut donc être évalué en fonction de ces données. Au contraire, l'augmentation de la dose quotidienne d'isoniazide chez un malade en traitement par l'éthionamide peut accroître ce risque.

L'observation 15, déjà évoquée, le prouve ainsi que l'observation 3 : le patient, grand alcoolique, n'a que des phénomènes d'intolérance mineure après 70 jours de traitement par l'association I.N.H. (200 mg) + ethionamide (750 mg) ; l'augmentation de la dose d'I.N.H. à 600 entraîne une aggravation de la situation, aboutissant à des accidents graves au cours des mois suivants (syndrome confusionnel de délire hallucinatoire).

La cyclosérine ne peut être mise en cause que dans 3 observations (1, 8, 20).

Dans l'observation 1, elle fut substituée à l'éthionamide, mal toléré, provoquant un délire hallucinatoire avec automatisme mental.

Dans l'observation 8, elle fut supprimée après deux semaines de traitement en raison des troubles de l'attention et d'une impression de dépersonnalisation.

Dans l'observation 20, elle a été administrée pendant une année, à la dose d'un gramme par jour ; les troubles observés et en particulier la névrite optique ont été manifestement provoqués par l'éthionamide, le malade n'ayant pas reçu d'isoniazide.

La streptomycine, la Kanamycine, la Viomycine et les perfusions de P.A.S. n'ont apparemment joué aucun rôle dans la génèse des accidents étudiés.

En conclusion, l'étude analytique des modalités de traitement permet d'attribuer un rôle essentiel à l'éthionamide dans le déterminisme des accidents, qu'il soit donné d'emblée ou secondairement. Les doses d'Isoniazide administrées antérieurement ou simultanément ne semblent jouer qu'un rôle accessoire, mais leur augmentation exagère le risque chez un patient recevant de l'éthionamide. Quant à la cyclosérine elle semble favoriser l'apparition des troubles confusionnels et délirants.

***

ETUDE ANALYTIQUE

CHAPITRE IV

LES TROUBLES PSYCHIQUES

Les modifications du comportement provoquées par la chimiothérapie antituberculeuse sont un fait très remarquable.

Comme l'ont souligné M.M. BROUET et MARCHE, il s'agit essentiellement de "dérèglements de l'humeur", tels qu'ils sont décrits dans l'ouvrage du Professeur Jean DELAY.

- Les effets neuro-stimulants de l'I.N.H. s'expriment par un état d'euphorie qui n'est que l'exagération de l'énergie vitale (Kline) et du "sentiment normal de bien être" (Gottfries).

A un degré de plus, il y a inversion hypomanique de l'humeur avec insomnie et phénomènes d'allure sympathique, toutes manifestations communément observées au cours des traitements par les médicaments "anti-dépressifs" et qu'on relie actuellement à l'augmentation des concentrations cérébrales de monoamines.

Les accidents les plus graves, à type de manie aiguë, semblent être l'apanage des cyclothymiques (de Ajuridguerra) et les crises convulsives n'apparaissent que si le seuil de sensibilité stimulé est abaissé.

Ces divers accidents, qu'on peut provoquer par surdosage et qui se manifestent électivement sur terrain prédisposé lorsqu'une posologie usuelle est employée, sont le fait de l'interférence directe de l'Isoniazide sur le métabolisme des structures encéphaliques. Au cours, des intoxications aiguës, les troubles observés sont très comparables à ceux que l'on provoque chez l'animal de laboratoire au cours des épreuves de toxicité aiguë. Comme

l'ont établi différents expérimentateurs, et en particulier M.M. DELAY, MARCHE et LAMOTTE, l'isoniazide interfère avec les actions des vitamines B6 et surtout PP au niveau du cerveau.

Toutes différentes sont les manifestations neuro-psychiques induites par l'association isoniazide-éthionamide, que nous étudions.

Voici la description qu'en donnent M.M. MARCHE et NICOLLE :
" l'élément dépressif est toujours au premier plan. A l'asthénie et à la tris-"tesse, s'associent une irritabilité anormale, une céphalée fréquente, une "insomnie rebelle et des sensations douloureuses variées. Si la chimiothé-"rapie n'est pas interrompue, les troubles psychiques sont bientôt au pre-"mier plan de la mélancolie délirante. Le patient demeure prostré dans son "lit. Il refuse toute alimentation. Il parle peu sauf pour évoquer les thèmes "délirants, qui sont remarquablement stéréotypés. Il s'agit en effet, le plus "souvent d'un délire hyponchondriaque avec idées de culpabilité et d'incurabi-"lité, voire un délire de négation, la mort seule étant capable d'apporter "une délivrance. Il existe souvent une angoisse et une anxiété extrêmes et "plus rarement des hallucinations. Celles-ci s'observent surtout au stade "initial, elles peuvent alors conditionner une grande agitation, ce qui im-"pose des mesures rapides d'isolement.

"Dans certains cas, la bradycinésie et la rigidité des membres évoquent un "syndrome parkinsonien, dans d'autres un tremblement des extrémités est ob-"servé.

Le terme évolutif est un état subcomateux avec incontinence et parfois troubles de la déglutition, dont le diagnostic peut poser des problèmes difficiles, en particulier au cours des traitements des méningites, comme l'a montré FOUQUET. Même dans cette situation apparemment très grave, la guérison peut être obtenue rapidement si la chimiothérapie est interrompue ; elle paraît accélérée par la vitaminothérapie. Cependant lorsque la mélancolie s'est prolongée un certain temps, le recours aux thérapeutiques psychiatriques est souvent nécessaire pour accélérer la régression en particulier des idées délirantes.

A côté de cette forme type, dont la symptomatologie et l'évolution sont habituellement stéréotypée, une place importante doit être faite aux formes brutalement révélées par une tentative de suicide ou l'installation rapide d'un état stuporeux.

Le suicide, par des moyens variés est un risque qu'on ne saurait négliger au cours de la chimiothérapie antituberculeuse. Tout état dépressif, même mineur, et également tout trouble du comportement justifient une surveillance attentive du malade.

En raison du caractère stéréotypé des troubles et de leur évolution si particulière d'une part, et de leur étiologie médicamenteuse évidente d'autre part, M.M. BROUET et MARCHE ont proposé de les grouper dans un même cadre nosologique : l'encéphalopathie subaiguë.

Parmi les 26 observations que nous avons pu réunir, 23 concernent des syndromes dépressifs. Nous avons distingué 3 formes cliniques en fonction de la gravité.

1) la forme mineure, qui est habituellement la forme de début : la symptomatologie se résume a peu de chose mais est déjà très explicite : l'asthénie physique, la tristesse, l'anxiété sont les seuls signes. Ils prennent toute leur valeur lorsqu'il s'agit d'une inversion de l'humeur, se substituant à l'entrain, à l'euphorie, à l'espoir que manifestent habituellement les tuberculeux au début des traitements par l'isoniazide. C'est dire la nécessité pour le médecin d'avoir de fréquents contacts avec les malades pour apprécier ces changements à leur juste valeur. Cette symptomatologie est encore plus significative lorsque s'y associent :

- anorexie et amaigrissement ;
- insomnie nocturne et somnolence diurne ;
- irritabilité et hostilité,
- céphalée et vertiges ;
- douleurs de tous types.

Cette forme fut observée seulement 5 fois (2 hommes et 3 femmes). Quatre fois l'évolution ne dépasse pas ce stade, le traitement ayant été interrompu.

Dans un cas (observation 1) sur lequel nous reviendrons, le remplacement de l'éthionamide par la cyclosérine fut responsable d'un délire hallucinatoire.

2) la forme de gravité moyenne correspond à la forme type.
Il s'agit d'une dépression caractérisée, mélancolique et anxieuse. Tous les symptômes précédemment évoqués se retrouvent, plus évidents. La douleur morale et l'angoisse sont au premier plan. Cette situation s'installe progressivement ou assez brutalement. Les idées d'incurabilité et de suicide sont fréquentes, d'où la nécessité d'exercer une surveillance très rigoureuse à l'égard de ces malades.

Cette forme fut observée 10 fois (3 hommes et 7 femmes) et deux malades tentèrent de se suicider (observations 16 et 26).

Des troubles de la mémoire et un discret état confusionnel peuvent exister. Lorsque la chimiothérapie est interrompue suffisamment tôt, une régression rapide des troubles est habituelle. Au contraire, la poursuite du traitement même avec vitaminothérapie, ou sa reprise après une courte interruption conduit souvent à une situation beaucoup plus inquiétante.

3) la forme grave réalise le tableau de la mélancolie délirante ou de la mélancolie stuporeuse. Elle fut observée 8 fois (5 hommes et 3 femmes).

Nous avons essayé de trouver un facteur chez le patient ou dans le traitement qui pourrait expliquer cette évolution sévère.

Observation 2 :

femme de 37 ans, mélancolie aiguë avec agitation anxieuse. Antécédents de troubles du transit intestinal. Effets secondaires datant de 3 semaines, apparus dix jours après l'instauration de la chimiothérapie responsable.

Observation 5 :

femme de 22 ans mélancolie aiguë avec idées de culpabilité et de suicide. Effets secondaires datant de plus de 2 mois, malgré l'administration de vitamine B6.

Observation 12 :

homme de 44 ans, état confusionnel, fugue, mélancolie stuporeuse.

Effets secondaires datant de plus de 3 mois, malgré l'administration de vitamine B6. Maladie de Dupuytren développée pendant cette période.

Observation 14 :

femme de 29 ans, mélancolie délirante à thème mystique. Installation subite au 4e mois de traitement. Evolution délirante chronique.

Difficultés d'ordre social avant le placement sanatorial.

Observation 15 :

homme de 32 ans, originaire du Sénégal.

Mélancolie aiguë avec agitation anxieuse et idées de suicide. Effets secondaires datant de plus de 2 mois, apparus après 8 mois de traitement.

Observation 17 :

homme de 32 ans, réfugié de Yougoslavie. Mélancolie délirante avec sentiment de persécution et idées de suicide. Installation progressive des troubles psychiques, dès le premier mois de traitement mais extériorisation au 5e mois seulement. Difficultés d'ordre social depuis plusieurs années.

Observation 18 :

homme de 21 ans, originaire d'Algérie. Mélancolie délirante avec idées de culpabilité.

Effets secondaire datant de plus de 2 mois, apparus après un mois de chimiothérapie.

Observation 19 :

homme de 54 ans. Syndrome délirant et confusionnel compliquant un état dépressif jusqu'alors discret. Installation après 18 mois de chimio-

thérapie chez un patient ayant développé un syndrome neurotrophique grave des membres supérieurs.

Il ressort de cette analyse que ces accidents graves surviennent soit chez des malades traités depuis longtemps et ayant déjà objectivés des effets secondaires (les observations 12 et 19 fort éloquentes) soit chez des patients dont le traitement a été poursuivi malgré la mauvaise tolérance.

Il semble en particulier que l'administration de vitamine B6 ou de neuroleptique n'exerce aucun effet prophylactique à l'égard de ces accidents graves.

oooo

La poursuite du traitement chez un patient objectivant des phénomènes d'intolérance fait courir un risque non négligeable comme le prouvent les observations suivantes :

Observation 12 -

M. V... 44 ans, méningite tuberculeuse compliquant une phtisie ancienne. Après 3 mois de traitement intensif par (streptomycine, I.N.H. et P.A.S.) une surdité fait remplacer la mycothérapie par l'éthionamide (1 g par jour en deux suppositoires).

- Au 8e mois de ce traitement, apparition des premières manifestations d'intolérance : vertiges, pertes de mémoire, insomnie, anxiété. Interruption des tuberculostatiques pendant une semaine reprise à plus faible dose (I.N.H. 300 mg au lieu de 500 Mg, Ethionamide 750 mg au lieu d'un gramme) avec de la vitamine B6.

- 3 mois plus tard, dépression mélancolique franche et constatation d'une maladie de Dupuytren bilatérale.

- quelques jours après, fugue nocturne, état confusionnel, idée de suicide, puis agitation anxieuse, refus d'alimentation et finalement tableau de mélancolie stuporeuse.

Observation 16 -

M. L... 45 ans. Tuberculose pulmonaire traitée par l'éthionamide (1 g/jour per os).

- après un mois de traitement, anorexie, nausées et asthénie.

- au 2e mois anxiété, insomnie, crises de larmes. On remplace alors l'éthionamide par l'association I.N.H. (500 mg/jour) + streptomycine (1 g/jour) avec des vitamines B6 et P.P. (500 mg de chaque).

- douze jours après le début de ce nouveau traitement, tentative de suicide (plaie du cou par couteau).

Observation 26 -

M. C...

Tuberculose pulmonaire récente, traitée pendant 9 mois par streptomycine, P.A.S. et I.N.H. (600 mg) sans aucun phénomène d'intolérance.

En avril 1961, il est décidé de modifier le traitement de la façon suivante : administration orale quotidienne d'I.N.H. (450 mg et d'éthionamide (750 mg). Très rapidement, inversion de l'appétit et de l'humeur puis installation progressive d'une asthénie permanente et d'un état dépressif. Amaigrissement de plus de 3 kg en six semaines. La malade écrit des lettres désespérées à sa famille, persuadée qu'elle est de ne jamais guérir. Le 21 juillet, elle tente de se suicider par défenestration.

oooo

Cette encéphalopathie subaiguë s'observe chez des malades ne recevant que de l'isoniazide. De nombreuses observations ont été rapportées dont référence est faite dans le mémoire de M.M. BROUET et MARCHE. Par exemple VYSNIAUSKAS et BRUECKNER rapportent en 1954 le cas suivant :

"Chez un homme de 49 ans, atteint de tuberculose pulmonaire étendue bilatérale, "sans antécédents particuliers, un traitement associant I.N.H. (200 mg par jour) "streptomycine, P.A.S. est poursuivi sans incident d'avril 1952 à mars 1953. "Le sujet jusque là normal (a coopérative and pleasant man) devient irritable "raisonneur, puis refuse de répondre aux questions. Les jours suivants, il se

"plaint de céphalée, refuse de s'alimenter et développe une profonde dépres-"sion. Au 20e jour de cet état, l'I.N.H. est arrêté. Le lendemain le malade "déraisonne, est confus, menace de se suicider et s'enfuit de sa chambre. "Traitement sédatif. Guérison complète en une semaine".

En général, une telle situation s'installe après un assez long délai. Elle peut également s'observer plus précocément au cours de traitement associant I.N.H. et cyclosérine. Mais c'est surtout l'association d'isoniazide et d'éthionamide qui est habituellement une cause, ou de façon plus évidente encore la triple association isoniazide + ethionamide + cyclosérine.

On peut donc penser que ces divers médicaments exercent des effets cumulatifs, raccourcissant le délai d'apparition des accidents, mais qu'un même mécanisme est en cause et que l'isoniazide joue un rôle fondamental.

L'observation 1 en est un exemple : Mme L... 40 ans, sans antécédents psychiatriques a une histoire en 3 phases :

1) elle a d'abord été traitée pendant 5 mois par la triple association : streptomycine (1 g par jour) P.A.S. (12 g par jour) et I.N.H. (900 mg par jour soit 16 mg/kg) ce qui détermine des phénomènes de type hypomaniaque (euphorie bruyante, expansivité logorrhée) justifiant l'administration de Lévomépromazine (6 mg/jour).

2) le remplacement de la streptomycine par l'éthionamide (1 g/j) provoque anorexie, brûlures épigastriques, nausées et vomissements, ainsi qu'un amaigrissement de 3 kg en 2 semaines. En même temps, inversion de l'humeur (lassitude, manque d'entrain) et insomnie.

3) l'ethionamide est alors arrêtée et remplacée par des prises de cyclosérine (1 g/jour) et de Terramycine (1 g/j) mais cinq semaines plus tard un délire hallucinatoire impose l'arrêt du traitement et l'isolement.

L'alcoolisme est manifestement un facteur favorisant l'apparition des troubles neurologiques au cours de la chimiothérapie antituberculeuse. Le fait a été signalé par de nombreux observateurs. Il est également possible qu'il intervienne directement dans le déterminisme de certains accidents survenant chez des tuberculeux en traitement.

L'observation 3 peut être interprétée dans ce sens : M. G... cantonnier, 54 ans alcoolique est d'abord traité pendant 2 mois et demi par la streptomycine (1 g/jour) et l'I.N.H. (600 mg/jour). Dans un second temps on diminue la dose d'I.N.H. (200 mg/jour) et on ajoute de l'éthionamide (750 mg/jour). Malgré de fréquents épisodes d'ébriété, le traitement est bien toléré pendant 70 jours.

Des phénomènes anormaux sont alors constatés : anorexie, asthénie, amaigrissement de 5 kg en un mois. Au 6e mois de traitement, la streptomycine est arrêtée et on augmente de nouveau la dose d'I.N.H. (600 mg/jour) en continuant l'éthionamide (750 mg/jour) : deux mois plus tard, installation d'un état confusionnel avec délire hallucinatoire, coïncidant avec l'apparition d'une glossite et de douleurs abdominales. Arrêt de la chimiothérapie amélioration dès le lendemain, comportement normal, quatre jours plus tard rapide reprise de poids (2 kg en 15 jours) mais amnésie complète des accidents.

Dans le cas particulier, chez ce malade fréquemment en ébriété, l'état confusionnel avec délire hallucinatoire et amnésie consécutive pourrait être considérée comme un accident alcoolique, d'autant plus que la survenue tardive au cours du traitement est un fait insolite. Mais on doit noter également des phénomènes digestifs et un amaigrissement notable ont précédé l'apparition de troubles psychiques et qu'un retour à l'état normal fut très rapidement constaté après l'arrêt des tuberculostatiques. Il est donc logique de penser que les troubles métaboliques induits par la chimiothérapie ont joué un rôle favorisant dans le métabolisme d'accidents de type alcoolique.

En 1961, M.M. G. BROUET, J. MARCHE, J. CHEVALLIER, M.M. NICOLLE et P. NEVOT, étudiant les accidents neuro-psychiques provoqués par l'association d'isoniazide et d'ethionamide ont soulevé l'hypothèse d'une étiologie pellagreuse.

Les troubles mentaux sont en effet, l'une des plus graves manifestations de la pellagre. Installés progressivement ou brusquement aggravés après un délai variable d'évolution, ils aboutissent à la folie en l'absence d'un traitement suffisamment précoce.

Au siècle dernier et plus récemment dans les pays d'endémie, d'excellentes et minutieuses descriptions en ont été faites, qui sont remarquable-

ment concordantes. Il s'agit initialement d'un sentiment de lassitude, de faiblesse, d'une inertie avec tristesse, vertiges, bourdonnements d'oreille. Ensuite à cet état dépressif s'associent confusion mentale et délire.

Dès 1858, dans un mémoire consacré à l'étude du délire des aliénés pellagreux, AUBERT montrait que son principal caractère est d'être une dépression mélancolique. L'anxiété, la crainte, le désespoir, la persécution la damnation sont souvent associées à des idées de suicide, à un refus d'aliments, à des sensations anormales. Le terme de l'évolution est un véritable état de stupeur, de plus en plus profond, aboutissant au coma et à la mort. Les études modernes des auteurs américains ont permis de définir plusieurs syndromes.

Les troubles initiaux qui caractérisent les formes frustes ont été décrit avec précision par FROSTIG et SPIES. Il s'agit essentiellement de réactions psycho-motrices excessives, d'une émotivité accrue avec appréhension et tendance dépressive, d'une hyperesthésie sensorielle, d'une fatigabilité anormale, d'une perte de mémoire et d'attention, de céphalée et d'insomnie.

A la période d'état, les travaux modernes ont confirmé les observations anciennes : il s'agit le plus souvent d'un tableau de mélancolie délirante.

Enfin, il existe des formes aiguës d'anicotinose, qui ont été étudiées par JOLIFFE et SYDENSTRICKER associant un état stuporeux d'installation rapide, une rigidité avec phénomène de la roue dentée, des perturbations des réflexes de succion et de préhension. Cette encéphalopathie toujours mortelle, régresse de façon spectaculaire sous l'influence de l'invitamination nicotinique, qui constitue un véritable test diagnostique. Des observations comparables ou rappelant le syndrome de GAYER WERNICKE ont été signalées par M.M. BROUET, MARCHE et NICOLLE au cours de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Ce rappel de la sémiologie neuro-psychiatrique des pellagreux montre l'évidente ressemblance avec les faits que nous étudions et justifie le rapprochement.

En conclusion, l'étude des troubles psychiques induits par les médicaments tuberculostatiques est riche d'enseignements :

1) d'un point de vue pratique, ces accidents doivent être également connus du phtisiologue et du neuro-psychiâtre. Il est utile de souligner plusieurs notions importantes :

a) les états d'excitation de type hypomaniaque, qu'on observe surtout au cours de traitements par l'isoniazide et la cyclosérine relèvent manifestement d'un surdosage dans la majorité des cas. Il en est de même des manies aiguës et des crises convulsives qui s'observent surtout chez des sujets prédisposés par leur état antérieur.

b) les états dépressifs apparaissent au contraire comme une complication des traitements prolongés par l'I.N.H. ou des chimiothérapies mixtes comportant administration d'éthionamide ; ils sont l'expression d'une encéphalopathie redoutable, aboutissant à la mélancolie délirante ou même au coma.

c) le diagnostic de cette encéphalopathie doit être fait précocément, non seulement pour éviter l'évolution vers une situation plus grave mais surtout en raison du risque majeur représenté par la tentative de suicide inopinée.

On doit également souligner un autre fait dont l'importance ne saurait échapper : cet état dépressif avec agressivité, anxiété est souvent responsable d'un refus de traitement et d'une sortie prématurée des établissements de soin.

C'est dire qu'il faut les reconnaître précocément et modifier immédiatement le traitement, la réduction des doses ou l'interruption de la chimiothérapie responsable étant les mesures les plus urgentes et les plus efficaces.

2) d'un point de vue théorique, ces accidents suggèrent de nombreuses réflexions au biologiste et au neuro-psychiatre.

a) l'isoniazide et les médicaments tuberculostatiques interfèrent manifestement avec certains métabolismes jouant un rôle important dans les fonctions cérébrales et les régulations thermiques.

b) l'encéphalopathie subaiguë induite par cette chimiothérapie rappelle étrangement celle que l'on observe chez les pellagreux.

c) les faits constatés chez certains malades ou au cours de traitements successifs justifient un rapprochement avec les états maniaco-dépressifs.

d) ces drogues, modificatrices du comportement, peuvent révéler une psychose latente.

***

CHAPITRE V

LES MANIFESTATIONS DOULOUREUSES

Des douleurs des pieds et des mains ont été décrites très fréquemment chez les malades traités par l'isoniazide. Depuis le travail initial de GAMMON, BURGE et KING, en 1953, on les interprète comme l'expression d'un type particulier de "multinévrite", remarquable par sa topographie et la prédominance des troubles sensitifs. On a voulu considérer ce syndrome neurologique comme spécifique et, à la suite de BIEHL et VILTER, on a généralement incriminé une avitaminose B6. En réalité, comme l'ont souligné M.M. BROUET et MARCHE, cette neuropathie sensitive peut prendre des aspects bien différents et ressort probablement plus d'une avitaminose P.P. que d'une carence en pyridoxine.

Ils ont rapporté en 1961 des manifestations "pseudo-rhumatismales au cours de traitements par l'association I.N.H. - éthionamide :

- douleurs des 2 mains, du coude et de l'épaule gauche dans un 1er cas ;

- fourmillements dans les mains, douleurs de l'épaule droite puis gonflement douloureux de la main droite dans un 2e cas ;

- syndrome neurologique complexe avec douleurs articulaires et phénomènes inflammatoires locaux d'allure rhumatismale dans un dernier cas.

Ils ont observé ultérieurement de nouveaux cas très comparables y compris chez des patients ne recevant que de l'isoniazide. Les mêmes constatations ont été faites aux U.S.A. par Mc KUSICH et MEIN HSU.

De plus, en 1958, MORICHEAU-BAUCHANT et Coll. avaient décrit des algies cervico-brachiales chez des patients traités par la cyclosérine. Il s'agit de faits d'un réel intérêt que M.M. BROUET et MARCHE ont ainsi décrit, sous le nom d'atteintes neuro-musculaires rhizoméliques : "il s'agit le plus souvent de phénomènes douloureux intéressant une épaule ou les deux, conditionnant une impotence fonctionnelle d'origine musculaire plutôt qu'articulaire, regressant très rapidement sous l'influence du nicotinamide administré à forte dose mais ayant tendance à évoluer chroniquement en l'absence de traitement ; le tableau réalisé est celui d'une péri-arthrite de l'épaule ou de la pseudo-polyarthrite rhizomélique de J. FORESTIER et CERTONCINY. Des atteintes distales peuvent survenir secondairement, réalisant un syndrome épaule-main typique, remarquable par sa bilatéralité".

Il est rapporté cinq observations de ce type dans la série de 97 malades étudié par J. MODAI. Les symptomatologies peut être beaucoup plus bâtarde et essentiellement musculaire. Dans leurs premières publications sur l'isoniazide, ROBITZECK et SELIKOFF avaient signalé la fréquence des crampes et des douleurs musculaires, plus ou moins permanentes. GAMMON a fait les mêmes observations et constaté un phénomène au niveau des mollets et des avant-bras. Enfin, BIEHL et NIMITZ ont rapporté des séquelles musculaires à type de contracture. Ces observations ont été récemment confirmées dans un mémoire américain de GOOD, GREEN et ZARAFONETIS qui rapportent des cas de maladie de DUPUYTREN.

Au cours de notre enquête, des manifestations douloureuses sont mentionnées 9 fois :

- Un cas est très classique : douleurs musculaires diffuses puis douleurs lancinantes des extrémités (observation 24).

- Deux syndromes également très caractéristiques :

- douleurs cervicales intenses avec irradiation vers l'épaule gauche, qui est difficilement mobilisable (observation 22).

- douleurs musculaires diffuses prédominant aux épaules (observation 25).

- Quatre cas comportent peu de précisions :

  - "arthralgies" (observation 9)
  - "courbatures" (observation 16)
  - "douleurs musculaires", prédominant aux membres inférieurs (observation 15)
  - "douleurs des membres inférieurs" (observation 18)

Il faut noter que ces manifestations douloureuses sont généralement précoces, contemporaines des troubles digestifs et de l'asthénie initiale, ce qui leur confère une grande valeur d'alarme.

Mais une place à part revient aux observations 12 et 19 déjà évoquées :

- Dans l'observation 12, qui concerne un homme de 44 ans, hospitalisé au mois de juin 1959 pour une miliaire tuberculeuse avec localisations méningée et traité par l'I.N.H. et l'éthionamide, on constata l'installation progressive d'une maladie de DUPUYTREN bilatérale, en même temps que s'installait un état dépressif dont le terme évolutif fut une mélancolie stuporeuse.

- Dans l'observation 19, communiquée par le Docteur TOURNANT, de Compiègne, c'est au terme d'une année de traitement, par l'I.N.H. et l'éthionamide que s'installe un syndrome douloureux scapulo-brachial bilatéral puis un syndrome épaule main sévère avec amyotrophies importantes de type Aran Duchenne et rétractions tendineuses à type de griffe médio-cubitale, qui précèdent l'apparition de troubles psychiques (état confusionnel et délirant avec agitation).

Les mêmes faits ont été récemment rapportés aux Etats-Unis par GOOD, GREEN et ZARAFONETIS au cours de traitements par l'I.N.H. Ces auteurs ont non seulement constaté des manifestations douloureuses pseudo-rhumatismales atteignant électivement les épaules et les mains, mais également décrit des troubles trophiques associés évoquant la maladie de DUPUYTREN ou réalisant des rétractions des tendons fléchisseurs. En outre, ils notent la fréquence des troubles associés du comportement psychologique et en particulier des états dépressifs.

En conclusion, les manifestations douloureuses occupent une place importante parmi les accidents induits par la chimiothérapie antituberculeuse.

1) d'un point de vue pratique ils ont une valeur d'alarme car ils surviennent souvent de façon précoce et précèdent l'apparition des troubles plus graves, en particulier d'ordre psychiâtrique. Leur symptomatologie est souvent atypique s'écartant de la description classique : les formes myalgiques et surtout pseudo-rhumatismales doivent être connues, en particulier celles qui réalisent le syndrome épaule main. Des troubles trophiques sérieux, touchant en particulier les tendons fléchisseurs de la main peuvent s'observer et même une maladie de DUPUYTREN.

2) d'un point de vue théorique, ces faits ont un intérêt évident car ils contribuent à la connaissance du rhumatisme neurotrophique qui prend généralement cette allure et se complique aussi d'atteintes tendineuses et aponévrotiques. L'origine centrale de ces manifestations périphériques mérite d'être envisagée en raison des troubles psychiques qui les accompagnent.

***

CHAPITRE VI

LES NEVRITES OPTIQUES.

Grâce à l'obligeance du Docteur GAYET, médecin Directeur du Sanatorium d'Ollencourt, et du Docteur DURAND, ophtalmologiste de l'établissement, nous avons pu recueillir deux observations de névrite optique chez des tuberculeux recevant de l'éthionamide. Ces faits ont été déjà rapportés par M.M. BROCARD, GAY et Mme GAYET, dans une étude portant sur 79 malades, du même établissement sanatorial.

Il s'agit des observations 20 et 21 de notre série où la symptomatologie oculaire est très typique et très comparable : baisse de l'acuité visuelle dans un cas, vision "trouble", dans l'autre attirent l'attention. A l'examen, acuité objectivement très diminuée des deux yeux, avec scotome central pour les couleurs et modifications papillaires. Evolution favorable mais lente (14 et 17 mois).

Les deux patients sont des alcooliques, atteints de tuberculoses chroniques évoluant depuis plusieurs années et déjà traitées ; de plus, l'un d'eux est gastrectomisé.

- Dans l'observation 20, le traitement a d'abord associé cyclosérine (1 g/jour) et Viomycine (2 g/semaine) pendant 3 mois, complété ensuite par de l'éthionamide (1 g/jour, per os). La tolérance est bonne pendant les trois premiers mois. Alors s'installe une anorexie avec amaigrissement de 2 kg. Il s'y associe une torpeur, des troubles de l'équilibre, un trouble visuel qui s'aggrave progressivement jusqu'à la découverte de la névrite optique.

- Dans l'observation 21, le traitement a comporté d'abord de l'I.N.H. (500 mg/jour) et de la streptomycine (1 g/jour) pendant 5 mois, sans incidents. L'adjonction d'un gramme par jour d'éthionamide (2 comprimés et un suppositoire) est bien toléré pendant 2 mois et c'est la névrite optique qui révèle les effets secondaires.

Il s'agit donc d'un accident relativement tardif et insidieusement installé. Il est classique d'intégrer ces cas dans le cadre des névrites optiques retrobulbaires et, en absence d'une affection neurologique caractérisée ou d'une cause régionale, de chercher une étiologie toxique. Dans notre pays l'intoxication chronique alcoolo-tabagique est habituellement incriminée mais ce concept étiologique n'apporte pas une explication satisfaisante sur le plan physiopathologique.

A l'étranger et en particulier dans les pays anglo-saxons, on considère généralement qu'il s'agit d'une localisation de la neuropathie alcoolique, celle-ci étant la conséquence d'une carence en complexe B et plus précisément en vitamine B1. Il en serait de même de la neuropathie diabétique.

L'origine nutritionnelle de la névrite optique peut aussi être avancée en raison des observations faites chez les sujets en état de malnutrition par MOORE, LANDOR et PALLISTER, SCOTT, METIVIER et surtout WILKINSON et KING à Hong Kong. Ces derniers, dans un important travail sur les amblyopies par déficits vitaminiques, ont souligné la fréquence de certaines associations (acroparesthésies, vertiges, oedème des chevilles) et le rôle de carences multiples (protéines, vitamine PP et vitamine B2).

De tels faits ont été rarement observés en Europe, pendant les périodes de famine et même dans les camps de concentration. Au contraire, ils se sont révélés fréquents en Extrême-Orient, pendant la seconde guerre Mondiale, dans les camps de prisonniers américains et anglais.

De nombreuses publications ont décrits l'amblyopie de famine (starvation amblyopia) et la névrite rétro-bulbaire nutritionnelle (nutritional retro-bulbar neuritis) chez ces sujets qui souffraient souvent aussi du "burning feet" (PRICE, HIBBS et FORBES ; CLARKE et SNEDDON ; ADAMSON et

Coll.). La plupart des auteurs ont invoqué la carence en complexe B, soulignant la ressemblance avec le béri-béri et la pellagre mais notant la médiocre efficacité des invitaminations sur ces troubles dont la régression fut généralement lente.

Nos observations ne sont pas isolées. Dès 1955, SUTTON et BEATTIE d'une part, KEEPING et SEARLE d'autre part ont rapporté des cas de névrite optique retro-bulbaire chez des tuberculeux traités par de faibles doses d'I.N.H. (200 mg/jour). Deux autres cas ont été publiés en 1957 par KASS, MANDEL; COHEN et DRESSLER. Enfin, en 1961, CLAVEL a incriminé également l'I.N.H. chez un tuberculeux traité par cette drogue depuis plusieurs années en raison de lésions graves et qui développa rapidement une névrite optique sévère, laquelle régressa complètement après l'arrêt de la chimiothérapie.

D'autre part, dans une thèse de Lille consacrée à la forme injectable de l'éthionamide, VOSSAERT rapporte 3 cas de névrite rétrobulbaire chez des hommes âgés respectivement de 37, 52 et 53 ans, ayant reçu quotidiennement 1 g ou 1,25 g d'éthionamide, sans association d'I.N.H. mais avec de la streptomycine pendant, 4, 5 et 6 mois. Le facteur alcoolo-tabagique ne peut être retenu que dans un seul cas.

On peut donc conclure que l'éthionamide employé seul, comme l'isoniazide peut être responsable de névrites optiques.

Celles-ci sont rares (3 cas sur 260 observations rassemblées par VOSSAERT, soit environ 1 %), installé souvent tardivement et insidieusement et cette notion est importante, justifiant une surveillance régulière et attentive de la vision. En effet, le pronostic est généralement favorable à condition que le traitement soit interrompu suffisamment tôt, car on a pu observer, dans des cas exceptionnels, un processus irréversible et même une cécité.

Cette heureuse possibilité d'habituelle réversibilité est un argument essentiel en faveur de l'intervention étiologique directe ou indirecte de la chimiothérapie antituberculeuse.

Dans leur rapport au Congrès de Rome, M.M. BROUET et MARCHE ont insisté à propos des effets secondaires de l'isoniazide, sur l'effet hydrazide, rapprochant ainsi cette drogue des stimulants du système nerveux central de la série des I.M.A.O.

La connaissance des névrites optiques provoquées par les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase apporte un argument notable en faveur de cette conception. Les premières observations ont été rapportées par KINROSS WRIGHT et AYD en 1959.

Ensuite, de nombreux autres cas ont été publiés, en particulier par J. SOURDILLE et J. VOISIN. Plus récemment dans une thèse inspirée par E. JOSEPH, Mme ABRAVANEL a apporté 4 nouvelles observations et fait une étude d'ensemble de la question (Paris 1965).

Le problème posé par la connaissance de ces faits est d'un grand intérêt pour la connaissance de la physiopathologie de la vision.

***

CHAPITRE VII.

LES TROUBLES DIGESTIFS

Leur intérêt est grand en raison de leur valeur séméiologique comme signe d'alarme, et surtout de leur signification doctrinale.

L'isoniazide ne donne habituellement aucun trouble digestif : c'est normalement un stimulant de l'appétit, provoquant un accroissement pondéral plus ou moins notable, à tel point qu'on a pu l'utiliser comme médicament symptomatique des anorexies. Exceptionnellement chez des patients ayant déjà une dyspepsie ou plus souvent lorsque le P.A.S. lui est associé "per os", des gastralgies sont signalées, qui cèdent généralement à l'administration d'un pansement gastrique ou d'une poudre anti-acide. C'est dire que l'apparition d'une gastrite tenace doit être considérée comme un fait insolite. Le fait est souligné dans la thèse de M. GAUTHIER (Paris 1955) inspirée par Messieurs BROUET et MARCHE ; dans la plupart des observations de neuropathie par l'isoniazide qui y sont rapportées, on note une anorexie, des gastralgies et parfois des vomissements parmi les signes préminitoires. Avec l'introduction en thérapeutique de l'éthionamide, le problème posé par les troubles digestifs a pris une importance considérable. L'anorexie, les douleurs gastriques, les nausées et les vomissements ont constitué d'emblée un obstacle à l'emploi usuel de ce médicament et, fait singulier, cette symptomatologie peut même s'observer lorsqu'on utilise les voies rectales ou veineuses ; il s'agit manifestement d'effets secondaires en rapport avec la concentration sanguine, dépendant donc de la dose administrée. Ce syndrome digestif est encore plus fréquent lorsque l'on associe isoniazide et éthionamide.

Le syndrome digestif de la chimiothérapie antituberculeuse est remarquable par sa séméiologie, toujours la même :

- l'anorexie est le premier et le plus important des symptômes généralement intense, provoquant un véritable dégoût alimentaire allant jusqu'au refus total de tout aliment ; il en résulte régulièrement un amaigrissement insolite, qui peut dépasser le kilogramme au cours d'une semaine ;

- les douleurs gastriques lui sont généralement associées, remarquables par leur intensité et surtout leur caractère de brûlures plus ou moins permanentes ;

- les nausées et les vomissements moins constants mais également très significatifs.

- enfin la diarrhée et les douleurs abdominales, plus ou moins diffuses, qui sont des manifestations moins fréquemment observées mais d'une réelle gravité, précédant habituellement la survenue d'accidents plus graves. Dans leur rapport, M. M. BROUET et MARCHE ont insisté sur l'importance de ce "syndrome digestif somatique", qui résiste aux traitements symptomatiques mais disparaît dès qu'on arrête la chimiothérapie ou qu'on diminue les doses.

Ils l'assimilent à la gastrite pellagreuse, encore que la seule invitamination par le nicotinamide n'entraîne généralement aucune amélioration ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il ne s'agit pas d'une simple carence vitaminique d'apport mais d'un trouble métabolique par interférence d'une substance agissant comme antivitamine.

On sait en effet que la gastrite des pellagreux comporte très exactement cette symptomatologie et qu'elle est à la fois la manifestation la plus précoce et la plus constante de cet état de malnutrition. Il s'y associe souvent des phénomènes algiques localisés en particulier au niveau des extrémités, et surtout de façon constante, des troubles du comportement de type dépressif, à tel point qu'on a pu dire que le début de la pellagre "prend l'aspect d'une dyspepsie accompagnée de neurasthénie" (L. JUSTIN BESANCON).

Les manifestations douloureuses et les accidents psychiques constatés chez nos malades sont en faveur de cette interprétation.

CHAPITRE VIII.

AUTRES MANIFESTATIONS

Si les troubles digestifs et neuro-psychiques sont les effets secondaires les plus fréquents et les plus caractéristiques de la chimiothérapie antituberculeuse par l'I.N.H. et l'éthionamide, il est des accidents plus insolites et surtout beaucoup plus rares, dont l'intérêt est grand.

Il s'agit des manifestations cutanéo-muqueuses et endocriniennes. Une étude d'ensemble en a été faite dans le rapport de M.M. BROUET et MARCHE.

On a décrit des érythèmes par photo-sensibilisation, qui prennent l'aspect pellagreux typique (VOOGD et MOUNEY, VIDAL et GUIN).

Il n'est pas signalé de faits comparables dans les observations que nous avons réunies ; il semble d'ailleurs, à lire les auteurs qui ont étudié ces faits, qu'il s'agisse d'une éventualité relativement rare et qu'une exposition relativement prolongée au soleil soit nécessaire. Une telle situation n'est pas réalisée fréquemment chez le tuberculeux pulmonaire.

Au contraire, la séborrhée est un trouble communément observé, que les médecins de Sanatorium des Etudiants avaient noté d'emblée. Elle se complique souvent d'acné et beaucoup plus rarement d'alopécie. Deux observations provenant du Centre Edouard Rist mentionnent de tels incidents ; cas 10, ou il s'agit d'une étudiante en médecine traitée par l'éthionamide depuis plusieurs mois, et cas 11 qui concerne un homme de 25 ans recevant du 1314 depuis cinq semaines.

Les stomatites, et en particulier les stomatites angulaires avec chéilite et perlèche, font partie du tableau des états de malnutrition et principalement de la pellagre. M. BROUET et ses Collaborateurs ont rapporté des observations au cours de traitements par l'éthionamide. Un tel accident est signalé dans le cas 16 de notre série, au cours d'une chimiothérapie par l'éthionamide seul ; il complique des troubles digestifs apparus un mois plus tôt et précéde immédiatement un état dépressif sévère, qui fit commettre une tentative de suicide.

Les gynécomaties ont été décrites en 1953 par GUINET, GARIN et MORNEIX chez des tuberculeux traités par l'isoniazide. De nombreuses autres observations ont été rapportées ensuite, en particulier par MOLINA, cet accident semblant survenir électivement dans certaines populations (Chinois Algériens). Une étude de ce problème fort complexe est faite dans la thèse de MALBRAN. Dans une observation (cas 17), une tuméfaction douloureuse d'un sein apparut au cours d'une chimiothérapie antituberculeuse polyvalente entreprise depuis plusieurs mois, chez un réfugié Yougoslave de 32 ans, qui extériorisait des signes de mélancolie anxieuse et délirante.

Tous ces symptômes singuliers ont été décrits antérieurement chez des sujets dont l'alimentation était carencée en complexe B. Ce fut le cas, déjà évoqué à propos des manifestations douloureuses, chez les Américains prisonniers des Japonais au cours de la 2e Guerre Mondiale.

De ce fait, leur intérêt physiopathologique est évident.

***

PHYSIO-PATHOLOGIE

Les différents troubles provoqués par la chimiothérapie antituberculeuse et plus particulièrement par l'association d'isoniazide et d'éthionamide relèvent manifestement de désordres métaboliques. On sait, depuis la découverte des sulfamides, il y a 30 ans, que les médicaments anti-infectieux agissent en perturbant certains métabolismes essentiels des micro-organismes. On sait également que ces métabolismes essentiels, qui assurent la nutrition, la respiration et finalement la vie des cellules sont communs à presque tous les êtres vivants et il est bon de rappeler que ce sont des recherches sur des organismes unicellulaires, en particulier la levure, qui ont conduit aux découvertes majeures de la biochimie moderne et de cette discipline essentielle qu'est l'enzymologie. La découverte du rôle de la vitamine P.P. comme facteur de croissance bactérienne par A. LWOFF, suivant les travaux mémorables de Von EULER, qui avait identifié cette vitamine parmi les constituants du D.P.N. et du T.P.N. (coenzymes cellulaires I et II), en est un des plus beaux exemples.

Il était donc logique d'imaginer l'existence d'une interférence métabolique entre les tuberculostatiques et certains de ces processus biochimiques cellulaires qui conditionnent non seulement la vie de tous les organismes mais aussi le fonctionnement normal des tissus différenciés des espèces supérieures. Dans ces conditions, les effets secondaires des drogues ne seraient que l'expression de cette action.

Pour ce qui est de l'I.N.H., en se fondant essentiellement sur les caractères singuliers de la neuropathie périphérique, BIEHL et VILTER ont incriminés une action "anti-vitamine B6", le médicament inhibant les activités enzymatiques du pyridoxal-5-phosphate.

A la suite de leurs observations chez les malades traités par l'association d'I.N.H. et d'éthionamide, BROUET et MARCHE ont incriminé une anicotinose. Leurs arguments sont :

1) d'ordre clinique. Les troubles neurologiques et psychiques induits par le traitement sont absolument identiques à ceux décrits chez les pellagreux.

Les troubles digestifs initiaux et en particulier la dyspepsie douloureuse ne se distinguent pas de ceux que l'on observe constamment au début de la maladie pellagreuse. Les manifestations associées constatées chez certains patients sont celles que l'on rencontre également dans cet état de malnutrition. Il en est ainsi des manifestations bucco-pharyngées (stomatites et glossites ; parotidites) et cutanées (érythèmes par photosensibilisation ; séborrhée). Même les gynécomasties ont été rapportées par les auteurs anglo-saxons à une avitaminose B à la suite d'observations faites chez les prisonniers de guerre d'Extrême-Orient.

De plus, le rapprochement avait déjà été fait par des médecins anglais, au début de l'emploi de l'I.N.H. et en particulier par WOOD, qui assista à la révélation d'états pellagreux latents chez des Bantous tuberculeux traités par ce médicament. Enfin, en France, WOOGD et MONNEY ont vu des érythèmes solaires pellagroïdes tout à fait caractéristiques chez des adolescents traités par l'éthionamide.

2) d'ordre expérimental.

Les effets convulsivants de l'I.N.H. sur le rat peuvent être inhibés par la vitamine B6 lorsqu'elle est administrée après la drogue, ce qui confirme le rôle de la pyridoxine et de ses dérivés dans la régulation des centres inhibiteurs ; mais cette vitamine n'exerce aucun effet protecteur. Au contraire, comme l'ont montré DEBAY, MARCHE et LAMOTTE, la vitamine P.P. agit aussi efficacement lorsqu'elle est donnée avant ou après l'I.N.H. à condition que les doses soient équivalentes, ce qui est un argument très important en faveur d'une interférence métabolique.

3) d'ordre biochimique.

La ressemblance structurale de l'hydrazide de l'acide isonicotinique (I.N.H.) avec l'amide de l'acide nicotinique (nicotinamide ou vitamine P.P.) est déjà un élément à retenir. Les travaux enzymologiques de ZATMAN et Coll. apportent un argument beaucoup plus important, l'I.N.H. paraissant capable de se substituer au nicotinamide dans le diphospho-pyridine nucléotide (coenzyme I ou D.P.N.) de l'encéphale du porc.

Enfin, l'abaissement de la nicotinamidémie au cours de la chimiothérapie antituberculeuse, établie par M.M. BROUET, MARCHE et MODAI, est un fait qu'on ne saurait négliger étant donné que les recherches antérieures de LWOFF et JUSTIN BESANCON, GOUNELLE, RAOUL et MARCHE ont montré que ces valeurs sanguines sont un reflet assez fidèle des carences tissulaires en facteur P.P.

On est même en droit de penser que la majorité des troubles mis sur le compte de l'avitaminose B6 sont en réalité dus à une anicotinose. On sait en effet que la pyridoxine et sa forme biologique, le pyridoxal-5-phosphate jouent un rôle majeur dans le métabolisme du tryptophane et que celui-ci aboutit pour une grande part à la biogénèse endogène de l'amide nicotinique.

4) d'ordre thérapeutique

Chez certains malades, la vitamine P.P. a un effet spectaculaire sur les troubles provoqués par l'isoniazide, en particulier sur les phénomènes douloureux et cutanéo-muqueux.

Pour ces diverses raisons, les accidents provoqués par la chimiothérapie antituberculeuse et spécialement par l'association I.N.H. éthionamide apparaissent comme la conséquence très probable d'un déficit tissulaire en amide nicotinique, ce qui les apparente aux états pellagreux et ouvre des horizons du plus grand intérêt en ce qui concerne le mécanisme des désordres neuro-psychiatriques observés. On peut en effet avancer l'hypothèse qu'une encéphalopathie d'ordre métabolique est en cause, les désordres induits par les médicaments tuberculostatiques concernant principalement le métabolisme des acides aminés essentiels et l'élaboration de la sérotonine et des catécholamines.

De ce fait, le problème mérite de retenir l'attention du neuro-psychiatre.

PERSPECTIVES NEURO-PSYCHIATRIQUES

La folie pellagreuse a été un objet d'étude passionnant pour les psychiâtres du XIXe Siècle, puis la maladie pellagreuse, considérée comme la conséquence d'une mauvaise alimentation, a justifié d'importantes recherches, au début de ce siècle, particulièrement aux Etats-Unis d'Amérique, pour en connaître la cause. Il s'agissait en effet d'un problème médico-social majeur dans de nombreuses régions du Monde où les déments pellagreux peuplaient les asiles cependant que l'ensemble de la population souffrait gravement de troubles polymorphes et souvent graves. Si la pellagre endémique n'existe plus en France depuis longtemps, elle exerçait encore ses ravages dans le Sud des U.S.A. peu avant la 2e guerre Mondiale et en Europe Centrale, principalement en Roumanie, plus récemment encore. Les travaux de CLAUDIAN en témoignent.

On conçoit qu'un immense effort ait été entrepris pour élucider ses mystères, afin de la guérir et surtout d'assurer sa prévention dans les collectivités touchées. Les travaux obstinés de GOLDBERGER et de ses collaborateurs, en conduisant la découverte du "pellagra préventive factor" (vitamine P.P.) complétés par les recherches fondamentales d'ELVELJEM, STRONG, MADEN et WOOLEY, l'identifiant à l'acide nicotinique en 1930, en furent l'heureux aboutissement. On sait également que le facteur vitaminique P.P. présent dans les aliments n'est pas seul en cause, une carence en protéïnes d'origine animale jouant aussi un grand rôle. Il est actuellement établi qu'une carence en tryptophane conduit aussi à l'anicotinose, le métabolisme normal de cet acide animé essentiel aboutissant à la synthèse endogène du nicotinamide, grâce à l'intervention de la vitamine B6, dont on explique ainsi le rôle dans le déterminisme des accidents pellagreux.

On a pu, du fait de ces découvertes, considérer la pellagre essentiellement comme une maladie de nutrition et la classer parmi les états dits de carence ou, actuellement, de malnutrition. Il est de fait que l'adjonction au régime alimentaire de protéines d'origine animale supprimé la maladie pellagreuse et que de manignifiques résultats ont pu être obtenu par ce moyen dans le domaine de l'hygiène sociale. Mais les problèmes posés par la maladie pellagreuse n'ont pas encore reçu de solution satisfaisante sur le plan physiopathologique, en particulier dans le domaine neuro-psychiatrique. On sait seulement que l'anicotinose joue un rôle essentiel dans le déterminisme de l'encéphalopathie pellagreuse et que ce trouble biochimique perturbe la biosynthèse des nucléotides pyridiniques des Coenzymes I et II (D.P.N. et T.P.N.). Il s'agit donc d'une encéphalopathie métabolique acquise dont l'étude a un intérêt considérable pour la connaissance des mécanismes régulateurs du comportement psychologique et de leurs perturbations.

La possibilité d'induire au moyen de corps chimiques de structure relativement simple une psychose stéréotypée dans ses expressions est un fait donc l'intérêt est évident, comme l'ont remarqué M.M. BROUET et MARCHE. Il est possible en particulier que les effets secondaires des médicaments tuberculostatiques servent à une meilleure connaissance de la physiopathologie des états maniaco-dépressifs. Il est probable que l'étude des perturbations biochimiques induites au niveau des structures encéphaliques par l'isoniazide et l'éthionamide sera instructive et c'est le problème auquel nous essaierons de trouver une solution dans les années à venir.

oOo

OBSERVATIONS RESUMEES

OBSERVATION N° 1.

Madame L... Elizabeth

née le 7 avril 1922 (40 ANS) sans profession.
Aucun antécédent digestif ou psychiatrique

Découverte en 1957 d'une tuberculose ulcéro-nodulaire étendue du poumon gauche, qui n'a pas été traitée.

En novembre 1962, à la suite d'une hémoptysie, hospitalisation à Eaubonne puis placement au sanatorium de Chevilly Larue.

A partir du 6 Janvier 1963 traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (900 mg/jour) P.A.S. (12 g/j per os).

Situation satisfaisante jusqu'au mois de mai 1963. La malade est bien adaptée à la vie sanatoriale, elle est euphorique, logorréhique, expansive à tel point qu'on ajoute à son traitement 3 comprimés par jour de Nozinan faible.

Le 30 mai 1963, l'audiogramme montre une atteinte cochléaire bilatérale et importante. Le poids est alors de 56 kg. On arrête la streptomycine que l'on remplace par de l'éthionamide (500 mg en perfusion et 500 mg en suppositoires, puis 1 g/jour en 4 comprimés).

Le 15 juin la malade a des nausées, des brûlures épigastriques et un dégoût pour tous les aliments, mais surtout pour la viande. Elle a perdu 3 kg et se plaint de lassitude avec manque d'entrain qui contraste avec l'euphorie et l'expansivité du début. Après une période de somnolence diurne, elle signale des insomnies. Enfin, des vomissements surviennent ce qui justifie l'arrêt du traitement en ajoutant à l'I.N.H. de la Terramycine (1 g/jour) et de la cyclosérine (1 g/jour).

Le 27 juillet installation d'un délire hallucinatoire qui nécessite l'isolement de la malade et l'arrêt du traitement.

Pendant cette période la régression radiologique de la tuberculose s'est poursuivie lentement mais progressivement.

OBSERVATION N° 2.

Madame G... Suzanne.

née le 18 juin (37 ans) sans profession.

Antécédent de troubles digestifs concernant le transit intestinal.

En novembre 1963, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit, d'abord traitée au domicile par streptomycine (1 g./jour) et I.N.H. (750 mg/jour).

En mai 1964 placement en sanatorium de Chevilly-Larue. L'antibiogramme révèle une résistance à la streptomycine et à l'I.N.H. ce qui entraîne des modifications du traitement :

- à partir de ce moment, le 29 mai, la malade reçoit streptomycine (3 g/semaine Viomycine (3 g/sem.) I.N.H. (900 mg/jour) et Ethionamide (500 mg/jour par voie buccale).

Le 8 juin 1964, la patiente demande une consultation psychiatrique en raison de son asthénie. Il est prescrit un anxiolytique (Valium 5 : 3 fois par jour) qui n'amène aucune amélioration.

Ensemble de troubles digestifs, associant anorexie, nausées et vomissements, diarrhée. Il existe une sensation de boule dans la gorge, des accès de palpitation qui surviendraient après la prise d'éthionamide. Enfin, des insomnies sont apparues.

Le 26 juin, soit un mois après le début de ce traitement, l'anorexie et les troubles digestifs persistent ; la malade est de plus en plus déprimée évoquant des idées de suicide et elle rend sa voisine de chambre responsable de cet état.

Le 30 juin, on supprime l'éthionamide auquel on substitue 4 comprimés de Pyrazinamide, 6 comprimés de 1321 TH chaque jour.

Les troubles digestifs s'atténuent mais le 10 juillet survient un accès de mélancolie aiguë avec agitation, anxieuse, logorrhée, ou se mêle la crainte de devenir folle, d'être envoyée à Sainte Anne, des sentiments

d'indignité, de remords, elle répète sans cesse : "il vaudrait mieux mourir... Mon état pulmonaire n'est rien à côté de ce que j'ai dans la tête et dans le coeur..."

Le 12 juillet, en raison de cette situation, elle est transférée à Viry Chatillon où elle subit une sismothérapie. Elle en ressort améliorée. Le traitement antituberculeux est poursuivi en remplaçant le 1321 TH par de l'isobenzacyl. A sa sortie amélioration au point de vue pulmonaire. La malade avait poursuivi son séjour sans histoire".

OBSERVATION N° 3.

Monsieur G... Augustin

né le 1er avril 1909 (54 ans) cantonnier.
Aucun antécédent psychiatrique ou digestif.
Alcoolisme chronique.

En mai 1963, découverte à l'occasion d'un examen systématique d'une tuberculose nodulaire bilatérale moyennement étendue avec altération de l'état général. Hospitalisation à l'hôpital Cochin le 16 mai.

Traitement par : streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (600 mg./jour) et P.A.S. (en perfusion) mais ce médicament n'est pas toléré et supprimé après le 5e jour de traitement.

Admission au sanatorium de Villiers/Marne le 26 Août 1963. Traitement est alors modifié, associant streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (200 mg/jour) et éthionamide (750 mg/jour). L'état général est alors satisfaisant et le poids est de 71 kgs. Aucun incident jusqu'en octobre malgré de fréquents accès d'ébriété ; augmentation de poids (74 kg).

Au début de novembre, anorexie, asthénie et amaigrissement rapide (5 kg en un mois).

Le 28 novembre, à la suite d'un audiogramme, arrêt de la streptomycine et augmentation de la dose d'I.N.H. (600 mg/jour) le malade a encore maigri (66 kg). Le 25 janvier 1964, le malade accuse ses camarades de chambre de boire, de se moquer de lui et de le traiter de curé parce qu'il va à la messe.

Le 7 février il se plaint de douleur de l'hypocondre droit et l'on constate l'existence d'un glossite. On réduit alors la dose d'éthionamide (500 mg/jour) et on ajoute au traitement 1 comprimé de Nicobion 500. Le 11 février installation brutale à l'heure du déjeuner d'un état confusionnel. Le malade se rend à la salle à manger sans mettre son pantalon, est tout à fait désorienté dans le temps et l'espace, à des hallucinations auditives et visuelles.

On arrête la chimiothérapie et prescrit de l'Equanil, des vitamines B1 (100 mg/jour) et B12 (1000 gamma/jour).

Dès le lendemain l'état s'améliore mais le malade est amnésique en ce qui concerne ses accidents. Son comportement redevient normal 4 jours plus tard. Il reprend rapidement 2 kg.

Evolution favorable de la tuberculose et les radiographies montrent un effacement total des lésions.

OBSERVATION N° 4

Madame S... Maria

née le 6 janvier 1932 (32 ans) démonstratrice.

Aucun antécédent notable.

En juin 1964, découverte d'une tuberculose pulmonaire nodulaire du segment apical du lobe inférieur droit, à l'occasion d'un examen systématique.

Admission au sanatorium de Chevilly-Larue au mois de Septembre. Traitement : I.N.H. (600 mg/jour) - B.P.A.S. (12 g/jour) - Streptomycine (1 g/jour).

La patiente est alors gaie, dynamique, euphorique, elle pèse 57 kg.

Le 27 novembre 1964, à la suite d'un antibiogramme, qui révèle une résistance à l'I.N.H., le B.P.A.S. est remplacé par de l'éthionamide (750 mg/jour).

Le 22 décembre la patiente se plaint d'anorexie et de troubles digestifs (vomissements, diarrhées).

Elle est en outre fatiguée et manque d'entrain, ce qui contraste avec l'euphorie antérieure. Poids non modifié. On arrête alors l'administration d'éthionamide auquel on substitue 6 comprimés par jour de 1321. Une amélioration franche est enregistrée au point de vue digestif mais l'état dépressif persiste, avec de fréquentes crises de larmes.

Le 12 février, tableau de mélancolie aiguë avec idées de suicide ; la malade pèse alors 53 kg.

On décide d'arrêter le 1321 TH, auquel on substitue l'isobenzacyl. Le traitement est poursuivi en ville, la malade ayant voulu quitter le sanatorium.

OBSERVATION N° 5.

Mme M... Solange

Née le 10 mai 1941 (22 ans) sans profession.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique

Aucune notion d'intoxication éthylique.

En juin 1963, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire moyennement étendue au 7e mois d'une grossesse à l'occasion d'une altération de l'état général.

- hospitalisation à Paul Brousse du 2 juin au 28 septembre. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (750 mg/jour) P.A.S. en perfusion, puis éthionamide (500 mg/jour per os) à partir du 14 août.

- Admission au sanatorium de Chevilly Larue le 2 octobre. On continue la streptomycine (3 g/semaine) l'I.N.H. (750 mg/jour) l'éthionamide (500 mg/jour per os) en y ajoutant de la viomycine (3 g/semaine) et du Becilan (2 g/jour).

Le traitement est jusqu'alors bien supporté.

La patiente pèse 67 kg le 16 octobre et 66 kg le 31 octobre. Elle commence à maigrir : 64 kg le 15 novembre
63 kg le 27 décembre

Elle est incapable de manger parce que dit-elle "tout se serre au moment de manger..."

En janvier 1964, l'asthénie s'aggrave et l'humeur se modifie : tristesse, indifférence, somnolence diurne et insomnie nocturne.

Le 26 mars, épisode dépressif aigu au cours d'une permission, traité au domicile par Librium, Equanil et Nozinan.

Au retour, crises de larmes incoercibles, la patiente exprime le désir d' "en finir avec la vie" malgré l'existence de son mari et de quatre enfants qu'elle adore ... "Je ne comprends pas... Je ne peux m'en empêcher". Elle est accablée, s'estimant coupable et responsable de tout ce qui est arrivé (maladies des enfants, mort des grands parents etc...)

Le traitement tuberculostatique est interrompu. On continue le Librium et l'Equanil. Amélioration.

Reprise le 1er avril d'une antibiothérapie par l'I.N.H. (900 mg/jour) et l'éthionamide (750 mg/jour). Sort du sanatorium le 3 juin, pesant 61 kg avec la même prescription.

En juillet 1964, consultation justifiée par des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements) un état dépressif, des troubles végétatifs (palpitations, rougeurs de la face, en général 1 heure après la prise des médicaments).

Arrêt du traitement. Prescription d'Isobenzacil (12 g/jour).

Le 29 septembre 1964, état satisfaisant : comportement et humeur normaux ; reprise des activités ménagères. A grossi de 5 kg - 66 kg.

OBSERVATION N° 6.

Mlle W... Aniela

née le 15 janvier 1934 (29 ans) laborantine.

Aucun antécédent.

Découverte d'une tuberculose nodulaire limitée à l'occasion d'un examen systématique de surveillance à la suite d'une ingestion accidentelle de bacilles de Koch tuberculeux en octobre 1962.

Ce germe aurait été résistant à I.N.H.

Admission au centre E. Rist le 27 août 1963. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (300 mg/jour). Ethionamide (1 g/jour sous forme d'un suppositoire et de 2 comprimés).

Le 19 septembre la patiente se plaint de douleurs épigastriques et d'un état nauséeux permanent avec céphalée, empêchant toute alimentation. A maigri de 2 kg.

Le 26 septembre installation d'un état dépressif avec anxiété. Arrêt du traitement. La malade sort sur sa demande.

Dans une lettre adressée au médecin de l'établissement la mère écrivait "depuis quelques semaines je reçois des lettres fort découragées ; son écriture a beaucoup changée et je crains qu'elle ne fasse une dépression nerveuse".

OBSERVATION N° 7.

Monsieur Z... Mohamed.

né le 29 avril (24 ans) infirmier.

Sujet algérien ayant des antécédents de dysenterie amibienne et atteint d'un diabète mal équilibré.

Admission au Centre E. Rist le 7 décembre 1963, évacué d'urgence de l'hôpital de Bone.

Il existe une tuberculose pleuro pulmonaire avec fièvre et altération sérieuse de l'état général, ainsi qu'une importante hépatomégalie. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (300 mg/jour).

Le 11 février à la suite du résultat de l'antibiogramme, on ajoute au traitement un suppositoire chaque jour d'éthionamide.

Le 21 février, bien que le diabète soit équilibré, le malade a des troubles digestifs sérieux associant anorexie, nausées, vomissements.

Il existe d'autre part, depuis quelques jours, un état dépressif anxieux.

On arrête l'administration d'éthionamide et une amélioration survient en quelques jours.

OBSERVATION N° 8

M. C... Antoine.

Né le 12 mars 1932 (29 ans), étudiant en médecine.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

En novembre 1961, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire du poumon droit, à l'occasion d'une hémoptysie.

- hospitalisation à Laennec le 1er décembre puis au Centre E. Rist. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (600 mg/jour et P.A.S. en perfusion).

Le 6 mars 1962, l'antibiogramme révèle une résistance à la streptomycine et au P.A.S. et le traitement est ainsi modifié : I.N.H. (600 mg/jour). Ethionamide (1 g/jour, 2 comprimés et 1 suppositoire) et Cyclosérine (1 g/jour). L'état général et le comportement sont alors satisfaisants.

Le 23 mars, le patient signale une somnolence permanente avec impossibilité de fixer l'attention et impression de dédoublement.

Alors qu'il demandait à reprendre des activités deux semaines plus tôt il n'a maintenant de goût pour rien.

Les médicaments sont supprimés le 26 mars et repris le 5 avril en raison d'une rapide amélioration. On prescrit alors : I.N.H. (600 mg/jour) ethionamide 500 mg/jour sous forme de suppositoire) et Kanamycine (1 g par jour).

Le 14 avril l'épouse du malade signale un comportement psychologique anormal.

Administration de Largactil, qui permet la poursuite de l'antibiothérapie.

Le 24 mai, arrêt de la Kanamycine. Part en cure libre au début du mois d'août.

Revient en consultation le 27 septembre se plaignant d'un dégoût pour la nourriture, de nausées, d'une sensation d'engourdissement ; il signale un important amaigrissement. De plus, le malade paraît anxieux et découragé. On diminue la dose d'I.N.H. (300 mg/jour) et arrête l'éthionamide.

Régression rapide de tous les troubles, permettant une reprise d'activité normale.

En décembre 1962, situation tout à fait satisfaisante. Evolution favorable de la tuberculose.

OBSERVATION N° 9.

Mademoiselle F... Joan

Née le 5 octobre 1932 (31 ans) médecin.

Tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale découverte en 1951, traitée par streptomycine et P.A.S.

En 1963, la découverte d'opacités anormales du lobe supérieur gauche justifie la reprise d'un traitement malgré la négativité des examens bactériologiques (Pr BROUET).

Séjour au Centre E. Rist du 8 août au 6 octobre 1963. Traitement par I.N.H. (300 mg/jour) et ethionamide (500 mg/jour, per os). Bonne tolérance pendant l'hospitalisation.

Le 24 octobre, revient à la consultation : troubles digestifs, arthralgies, état dépressif anxieux, (Dr THIBIER). Arrêt de léthionamide : régression de tous les troubles en 4 jours.

OBSERVATION N° 10.

Mlle J... Geneviève.

Née le 28 octobre 1939 (23 ans) étudiante en médecine.

Aucun antécédents digestifs ou psychiques.

En avril 62, découverte d'une tuberculose nodulaire du poumon gauche à l'occasion d'un examen systématique.

Traitement par I.N.H. (450 mg/jour) et P.A.S. (per os).

Ce traitement est irrégulièrement suivi jusqu'à son entrée au sanatorium de Beldone le 8 août ; images radiologiques majorées, on entreprend aussitôt un traitement associant : streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (500 mg par jour) et P.A.S. (en perfusion), ainsi qu'une corticothérapie pendant 2 semaines.

Le 1er novembre elle est admise au centre E. Rist. L'image radiologique est améliorée, mais il existe une caverne. L'état général est bon et elle pèse 62,800 kg même traitement jusqu'en février 1963.

A la suite d'une consultation auprès du Professeur BARIETY, qui constate l'existence d'une image ronde, justifiant une exérèse, hospitalisation à l'hôpital Foch où est pratiquée une exérèse segmentaire.

Le 10 avril retour au centre E. Rist où l'on poursuit le même traitement sans incidents.

Le 30 mai, l'antibiogramme fait sur la pièce d'exérèse, ayant montré une résistance à I.N.H. la streptomycine et la Kanamyxine, le traitement est modifié de la façon suivante : ethionamide (1 g/jour sous forme de 2 suppositoires) P.A.S. 12 g/jour en trois prises buccales) on y associe 2 comprimés de Nicobion 500.

Le 26 juin, l'état général est bon, image radiologique est très satisfaisant mais la malade signale des troubles digestifs, une somnolence inhabituelle et des courbatures. Elle est autorisée à sortir en continuant le même traitement.

Le 25 septembre elle revient à la consultation signalant quelques troubles digestifs et de temps en temps une tendance à la dépression. Reprise des études, même traitement.

Le 30 décembre la malade signale une asthénie et des troubles de l'élocution à type de lapsus aussi bien écrit qu'oral, chute des cheveux et éruption d'acnée. L'image radiologique est tout à fait satisfaisante.

Le 14 avril 1964, elle revient en consultation pour un ensemble de troubles qu'elle décrit de la façon suivante :

- asthénie avec fatiguabilité aussi bien physique que psychique, permanente sans relation avec les activités

- état dépressif avec anxiété et des troubles du comportement, des accès de colère, sans raison, alternant avec des phases subites de mélancolie

- un tremblement des mains rendant les activités difficiles à tel point qu'elle a du être mise en congé d'externat

- des bouffées vaso-motrices souvent intenses

- des troubles des règles avec cycle allongé et saignement plus important que normalement

- enfin, acnée avec chute de cheveux.

On arrête toute antibiothérapie et à partir de ce moment, les troubles ont disparus, la patiente pouvant reprendre ses études sans aucun incident.

OBSERVATION N° 11

Monsieur O... Jean.

Né le 24 janvier 1924 (35 ans).

Expert comptable.

Aucun antécédent

En 1944, découverte d'une tuberculose pulmonaire bilatérale traitée par repos simplement à la campagne.

Ultérieurement traitement par différents médicaments antituberculeux.

I.N.H. en 1953, streptomycine et isorilone en 1955, Cyclosérine et Pasiniazide en 1958.

Aucune amélioration radiologique. Bactériologie toujours positive.

Admission au centre E. Rist le 11 novembre 1958, pour tuberculose pulmonaire ulcéro nodulaire bilatérale étendue.

Traitement par : streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (300 mg/jour) P.A.S. (en perfusion).

En mars 1959, après amélioration des lésions, lobectomie supérieure droite. Retour au Centre E. Rist le 14 avril ou on institue un traitement associant : Streptomycine (2 g/jour) Viomycine (2 g/semaine) Ethionamide (1 g/jour sous forme de 2 suppositoires).

Le 21 mai consultation dermatologique en raison de l'apparition d'acnée.

Le 4 juin installation d'une asthénie ; l'audiogramme ayant montré une surdité de perception bilatérale, arrêt de la streptomycine et de la viomycine remplacées par du P.A.S. (12 g/jour en 3 prises orales).

Le 10 août, bouffée anxieuse avec insomnie, complexe de culpabilité auquel se mêlent des préoccupations mystiques.

Arrêt de la chimiothérapie, hospitalisation à Neuilly/Marne pour un état mélancolique anxieux qui guérit en 8 jours.

OBSERVATION N° 12.

M. V... Raymond.

Aucun antécédent digestif.

Aucune notion d'intoxication éthylique.

Au point de vue psychiatrique, sujet de tempérament triste et de comportement hyperscrupuleux, selon son entourage.

En juin 1949, découverte d'opacités du sommet droit à l'occasion d'un examen systématique ; deux mois de repos à la campagne. Aucune surveillance ensuite le patient évitant volontairement les examens de contrôle.

En juin 1959, ascention thermique à 39°, céphalée intense, syndrome méningé.

Hospitalisation d'urgence, en état d'asphyxie, à l'hôpital Claude Bernard, le 29 juin. La ponction lombaire confirme la méningite tuberculeuse

(présence de B.K. en culture) et la radiographie pulmonaire montre une granulie bilatérale ainsi qu'une volumineuse caverne du poumon droit. Traitement par streptomycine (3 g/jour) I.N.H. (750 mg/jour en injection intramusculaire et 1 gramme en 2 suppositoires soit 1 750 mg/jour) et on associe 30 mg de Cortancyl.

Rapide amélioration.

Hospitalisation en Centre E. Rist le 3 août : disparition des signes méningés, examen neurologique normal ; évidente régression de la granulie. Mais il existe des signes radiologiques de tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale. Bactériologie négative (y compris les cultures). Etat général médiocre. Poids : 56 kg ; traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (500 mg/jour) et P.A.S. intra-veineux.

Le 1er novembre 1959, la streptomycine est arrêtée en raison d'une surdité objectivée par l'audiogramme. On la remplace par de l'éthionamide (1 g/jour en 2 suppositoires).

Ce traitement est poursuivi jusqu'à la sortie, le 12 mars 1960, puis au domicile, sans incidents.

Le 23 juin 1960, nouvelle admission justifiée par des vertiges, une anxiété, des troubles de la mémoire, et une insomnie rebelle. Après un arrêt d'une semaine, ce qui entraîne une amélioration, le traitement est repris : I.N.H. (300 mg/jour) (per os) en association avec de la vitamine B6 et de l'acide glutamique.

Le 2 octobre 1960, le patient demande qu'on supprime l'éthionamide, accusant le médicament de provoquer des troubles de mémoire dont il souffre ; de plus, il est très déprimé et a de fréquentes crises de larmes, sans raison évidente. En outre, on constate l'existence d'une maladie de DUPUYTREN bilatérale, en cours de développement (nodosités palmaires et ébauchement de rétractions tendineuses).

Le 6 octobre, le malade fait une fugue et erre toute la nuit sur les quais de la Seine ! Au retour, il est très abattu et confus, il refuse toute alimentation et a des idées de suicide. Le psychiatre conseille

l'arrêt de la chimiothérapie et des injections de sédol mais l'état s'aggrave, les jours suivants : insomnie totale, agitation, idées persistantes de suicide.

Admission à la maison de Santé d'Epinay s/Seine où l'on fait le diagnostic de mélancolie stuporeuse et entreprend une cure de sommeil.

Reprise des activités en janvier 1961. La tuberculose a régressé. Surveillance régulière. Aucun accident psychiatrique ultérieur.

OBSERVATION N° 13.

Mme H... Monique.

Née le 23 février 1925 (38 ans) étudiante en droit.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

Aucune notion d'intoxication éthylique.

En 1946, (21 ans) pleurésie gauche ponctionnée, suivie de 6 mois de séjour en préventorium.

En 1948, infiltrat tuberculeux du lobe supérieur gauche, traité par streptomycine pendant 2 mois (2 g par jour).

En 1951, pneumothorax thérapeutique complété par une section de brides, inefficaces ; thoracoplastie de 6 côtes en juin 1952.

En 1955, rechute avec expectoration bacillifère, traitée pendant un an par streptomycine (1 g par jour) I.N.H. (300 mg par jour) et P.A.S. en perfusion.

Hospitalisation au Centre Edouard Rist le 16 octobre 1963 en raison d'une nouvelle poussée évolutive avec bactériologie positive. En réalité le poumon gauche est totalement détruit sous la thoracoplastie et il existe à droite, sous la clavicule une volumineuse caverne. Traitement par streptomycine (1 g/jour) P.A.S. (12 g/jour) et ethionamide (1 g/jour).

Le 15 novembre, anorexie, nausées, insomnie qu'on rend responsables de l'état dépressif le 20 novembre, aggravation avec crises de pleurs et idées de suicide qui inquiètent le mari de la patiente et lui font demander la sortie immédiate de l'établissement.

OBSERVATION N° 14.

Mme D... Madeleine.

Née le 5 janvier 1936 (29 ans) femme de ménage.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

Difficultés d'ordre social : 6e enfant d'une famille de 10 ; mère de deux enfants, mariée à un alcoolique mais en instance de divorce, vivant dans un meublé.

En avril 1965, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale étendue à l'occasion d'une altération de l'état général avec fièvre (amaigrissement de 6 kg).

Placement sanatorial à Chevilly Larue le 5 mai. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (750 mg/jour) P.A.S. en perfusion puis éthionamide (500 mg/jour en perfusion) à partir du 1er juin ; la tolérance est bonne jusqu'en septembre, sauf une asthénie importante.

Le 20 septembre, la patiente refuse sa perfusion d'éthionamide, qui est remplacée par deux comprimés à 0,25.

Le 23 septembre, installation brutale d'un état dépressif aigu avec composante anxieuse, (impression de mort imminente) et délire à thème mystique bien structuré, stéréotypé. L'arrêt de la chimiothérapie est suivi d'une rapide amélioration, en particulier de l'état anxieux, mais le fond délirant persiste, comme le prouve cette lettre :

"Chère soeur et cher beau frère,

Je t'envoie cette lettre pour te donner un peu de mes nouvelles qui sont très bonnes, maintenant je suis en bonne santé mais c'est bien surnaturel, j'ai connu la mort et je suis revenue maintenant. Vous avez dû suivre cela à la télévision. Tu vois que prier n'est jamais perdu... Je suis une des plus heureuses. Je vais pouvoir élever mon petit Gil et j'aurai l'argent du monde entier pour lui donner des études. Ma vie de martyre est finie, maintenant je repars dans le beau chemin..."

Traitement par Halopéridol, Disipal et Equanil et reprise après interruption d'une semaine de la chimiothérapie anti-tuberculeuse sous forme d'I.N.H. (750 mg/jour) P.A.S. (un flacon en perfusion).

Fin octobre, l'état psychiatrique est nettement amélioré, le diagnostic de schizophrénie évolutive avec délire paranoïde à type d'amour mystique chez une débile moyenne est évoqué, en raison du maniérisme, de l'euphorie et surtout du délire.

Les tests 'Rorshach, et T.A.T. donnent des résultats dans ce sens. On peut suspecter la chimiothérapie d'avoir joué le rôle révélateur. Evolution favorable des lésions tuberculeuses.

OBSERVATION N° 15.

M... C... Fodé, originaire du Sénégal.

22 juillet 1932 (32 ans) ouvrier spécialisé.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

Aucun signe d'alcoolisme (boit un litre de bière par jour).

En avril 1964 découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale à la suite d'une hémoptysie. Mauvais état général.

Hospitalisation à Cochin le 10 avril. Traitement par streptomycine (1 g/jour).

I.N.H. (600 mg/jour) et éthionamide (750 mg/jour) ces deux derniers médicaments étant administrés par voie orale. Ce traitement est poursuivi ensuite au Sanatorium de Villiers sur Marne jusqu'au 5 septembre sans signes d'intolérance. On décide alors d'espacer les injections de streptomycine (3 g/semaine) et d'augmenter la dose d'I.N.H. (700 mg/jour) en continuant l'éthionamide à la même dose (750 mg/jour).

Le 6 décembre au 8e mois de traitement anorexie, gastralgies à type de brûlures et amaigrissement de 1,500 kg en un mois (59 kg).

Au mois de février 1965 état dépressif se traduisant par une grande asthénie une sensation de malaise indéfinissable et un découragement.

Il s'associe des douleurs musculaires diffuses et des palpitations. Le patient signale des érections fréquents l'obligeant à se masturber. Il a encore maigri de 3 kg (56 kg). Adjonction au traitement de vitamines B1 (100 mg) et P.P. (500 mg°).

Le 27 février, aggravation de l'état dépressif. Le patient est quasi stuporeux, ne parlant que pour se plaindre de douleurs dans les jambes et les cuisses ou évoquer le suicide par le couteau étant donné qu'il est incurable. On augmente la vitamine P.P. (1 g/jour en injection) et prescrit du Nozinan (50 mg/jour).

Le 1er mars, installation brutale d'un état d'agitation anxieuse avec sensation de mort imminente, sans confusion ni désorientation. Il est obsédé par son impuissance. Arrêt de la chimiothérapie.

Régression rapide des troubles du comportement, à tel point que le traitement peut être repris le 12 mars (streptomycine : 1 g/jour et I.N.H. : 700 mg/jour).

Le 9 avril, état général excellent, comportement normal : le patient a grossi de 9 kg en un mois.

Il sort du sanatorium guéri de sa tuberculose.

OBSERVATION N° 16.

M. L... Lauréano, Espagnol.

Né le 18 mars 1919 (45 ans) maçon.

Aucun antécédent particulier ; éthylisme.

En novembre 1964, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit, à l'occasion d'une altération de l'état général.

Hospitalisation à Cochin. Traitement par éthionamide (1 g/jour) à partir du 13 novembre.

Le 3 décembre se plaint d'asthénie et d'insomnie.

Le 14 décembre apparition de troubles digestifs : anorexie, nausées et vomissements.

Le 10 janvier 1965, stomatite ; anorexie complète ; anxiété extrême avec angoisse et crises de larmes ; insomnie ; amaigrissement de 2,5 kg (48 kg).

On arrête l'éthionamide qui est remplacée par l'association streptomycine 1 g et 500 mg/jour d'I.N.H. avec des vitamines B6 (500 mg/jour) et P.P. (500 mg par jour et du Nozinan (50 mg).

Le 23 janvier tentative de suicide par couteau (plaie du cou). Arrêt de la chimiothérapie.

Admission au sanatorium de Villiers sur Marne le 18 février : état général médiocre (pèse 46 kg) tendance mélancolique.

Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (250 mg/jour) et P.A.S. (perfusion quotidienne) et médicaments anti-dépresseurs (Nozinan et Tofranil).

Bonne tolérance.

En décembre 1965, le comportement est normal.

OBSERVATION N° 17.

M. M... Radislav, Yougoslave.

28 mai 1929 (32 ans) sans profession.

En 1944, blessure de guerre de l'abdomen et des testicules.

En 1948, tuberculose pulmonaire du côté droit associée à une péritonite ascitique ; hospitalisation de 19 mois à Belgrade.

Quitte la Yougoslavie l'année suivante et séjourne à Trieste pendant deux ans, dans un camp de réfugié, avant d'être admis dans un sanatorium Suisse ou il est soignée par I.N.H. et P.A.S. pendant 6 mois.

En 1958, découverte d'une tuberculose pulmonaire à l'occasion d'un examen radiologique systématique ; hospitalisation à Laennec, pendant 40 jours sortie contre avis médical.

En 1960 un nouvel examen radiologique d'embauche révèle une tuberculose pulmonaire bilatérale à prédominance gauche, avec importante altération de l'état général.

Admission à l'hôpital Tenon ou un traitement est entrepris par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (500 mg/jour) ethionamide (750 mg/jour) et P.A.S. (un flacon en perfusion).

Admission au sanatorium le 24 février ou le même traitement est poursuivi le patient est coopérant mais souvent triste et anxieux.

Le 15 mars, le psychiatre note : "tendance dépressive et schizoïde, induiétudes ; préoccupé par son état de santé et sa sphère uro-génitale. Difficultés d'ordre sexuel. Persuadé que sa tuberculose est incurable".

Le 30 mai, malgré l'amélioration de l'état pulmonaire, reste inquiet, refuse d'y croire, extériorise des idées de suicide. Le patient voit des sous-entendus dans tout ce qu'on dit, demande "ce que les médecins ont derrière la tête", parle du diable.

Le 29 juillet, est fortement affecté par l'apparition d'une tuméfaction douloureuse du sein droit, qu'il exhibe. Les troubles du comportement persistent.

Le 28 septembre, le psychiatre conclut à un délire de persécution, bien structuré, sans automatisme mental. Le malade prétend que les médecins "le dopent pour le priver de sa volonté et l'affaiblir intellectuellement et que le premier responsable est Trécator".

Il sort sur sa demande le 6 octobre 1961.

OBSERVATION N° 18.

M. S... Machemi, algérien.

Né le 12 octobre 1940 (20 ans), cableur.

Aucun antécédent particulier.

Tuberculose pulmonaire découverte en 1960, traitée à l'hôpital Tenon, par streptomycine, I.N.H. et P.A.S., puis au sanatorium d'Ollencourt. En sort le 25 novembre, n'ayant présenté aucun trouble du comportement.

Nouvelle hospitalisation le 21 juillet 1961 en raison d'une bacilloscopie positive. Reprise du traitement par ethionamide (750 mg/jour) Kanamycine (1 g/jour) et P.A.S. (en perfusion quotidienne).

Le 25 août, anorexie, état nauséeux, permanent, amaigrissement de 1,5 kg dépression.

Le 4 octobre, l'éthionamide est supprimé mais la dose quotidienne d'I.N.H. est augmentée (750 mg per os et 250 mg intraveineux).

Le 11 octobre, apparition de douleurs des membres inférieurs, avec lassitude à la marche et sensation de dérobement des jambes. Il s'y associe une anxiété et un certain degré d'obnubilation. On réduit la dose d'I.N.H. à 600 mg/jour.

Le 9 novembre, délire aigu avec agitation et agressivité ; refuse la nourriture et les soins médicaux, prétend que "tout le monde le regarde" et exprime des sentiments de culpabilité "parce qu'il ne remplit pas ses devoirs religieux".

Calmé par une injection de Nozinan mais le délire reparaît le lendemain imposant le transfert dans un hôpital psychiatrique.

OBSERVATION N° 19.

(Communiquée par le Docteur TOURNANT de Compiègne)

M. P... Georges, 54 ans, chauffeur à l'E.D.F.

Hospitalisation dans le service de Phtisiologie du 4 juillet 1962 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit, avec bactériologie positive. Traitement par streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (200 mg per os et 350 mg en suppositoire chaque jour), P.A.S. en perfusion.

A la fin du 3e mois, amélioration partielle avec persistance d'une cavité l'indication d'une exérèse est discutée. Le patient "qui a un mauvais moral" sort sur sa demande le 6 novembre 1962. Il reçoit à son domicile le traitement suivant : streptomycine (1 g/jour) I.N.H. (500 mg/jour) ethionamide (un suppositoire à 0,50 les premiers jours + un comprimé ensuite, soit 750 mg/jour).

On y associera ensuite deux comprimés par jour de Nicobion 500 cependant que les injections de streptomycine sont espacées.

Le malade est revu par le Docteur TOURNANT le 16 mai 1963 : il accuse des phénomènes douloureux rhumatoïdes dans les épaules, en particulier du côté gauche, dans les coudes et au niveau des avant bras, s'étendant jusqu'aux deux derniers doigts. Il est conseillé de diminuer la dose d'I.N.H. (400 mg/jour) et d'y associer 3 comprimés de Bécilan 250 .

Le 6 juillet amélioration : le malade souffre moins des doigts et de l'épaule gauche ; la raideur des trois derniers doigts est en régression ; quelques phénomènes parasthésiques au niveau des pieds ont disparu. Le même traitement est conseillé.

Le 9 octobre les douleurs de l'épaule gauche et de la main droite ont disparu complètement mais il persiste une diminution de la force segmen-

taire de la main gauche, avec début d'atrophie de l'éminence thénar et sensibilité douloureuse au froid. Même traitement.

Le 15 janvier 1964, l'état neurologique est manifestement aggravé. Accentuation des phénomènes d'atrophie musculaire des éminences Thénar, principalement à gauche. Des troubles de la marche, de l'équilibre et de la parole sont apparus. Les réflexes rotuliens sont normaux mais les achilléens sont très faibles. Les réflexes radiaux et olécrâniens sont vifs. Les réflexes pupillaires sont normaux, à la lumière et la distance les pupilles sont légèrement irrégulières. Arrêt immédiat de la chimiothérapie et hospitalisation. Il existe alors une séméiologie évoquant le syndrome d'Aran Duchene : atrophie thénarienne bilatérale avec aspect de mains de singe ; atrophie des inter osseux avec grille métacarpienne et griffe médio cubitale ; amyotrophie hypothénarienne. On constate quelques troubles de la parole et de la déglutition.

L'examen ophtalmologique du 23 janvier, indique : papille bien délimitées de coloration normale ; quelques signes de sclérose vasculaire ; pas d'hémorragies, pas de tubercules choroïdiens visibles.

La ponction lombaire du 24 janvier ramène un liquide clair, hypertendu, avec un élément par MM3 (lymphocyte), albumine 0,20, glucose 0,67 chlorures 7 g pour 1 000 ; Benjoin colloidal 000 122 10000000 ; Kolmer Kline et Reiter négatifs.

Formule sanguine normale.

Sédimentation : 14 - 35. Azotémie : 0,40.

Rapidement, alors que les antibiotiques ont été supprimés apparition de troubles psychiques, d'abord agitation et confusion discrète, puis idées délirantes de grandeur. La situation s'aggravant malgré la prescription de vitamines B, le patient est transféré à Paul Brousse, dans le service du Dr SIGWALD.

Il en sort le 20 mars et est revu le 24 avril, très amélioré : bon appétit et accroissement pondéral de 5 kg ; aucun trouble digestif ; bon sommeil régression complète de l'état confusionnel.

Le malade a été revu le 31 mai 1965. Son comportement est parfaitement normal. Au niveau des mains, et principalement à droite, et une régres-

sion évidente est constatée : l'atrophie a disparue, la force musculaire est très améliorée ; les douleurs des épaules ont disparues également. Il ne persiste que quelques fourmillements dans les 4e et 5e doigts de la main gauche.

OBSERVATION N° 20.

M. L... Christian - né en 1914 (44 ans) contrôleur sur métaux.

Intoxication alcoolique. Ulcère gastrique, traité par gastrectomie en 1951.

En 1953, découverte d'une tuberculose pulmonaire, à la suite d'hémoptysies.

Cure sanatoriale de juin 1953 à mai 1954. Traitement par streptomycine (47 g en injections quotidiennes) et P.A.S. 80 perfusions et collapsothérapie.

En janvier 1958, rechute grave traitée d'abord à l'hôpital Tenon par Cyclosérine (1 g/jour) et Viomycine (2 g/semaine) pendant 3 mois.

En avril 1958, retour au sanatorium de Liancourt : le traitement est poursuivi en y associant 1 g par jour, per os, d'Ethionamide. Poids : 68 kg.

Le 1er août, amaigrissement de 2 kg, anorexie, torpeur, troubles de l'équilibre (vertiges et sensation d'entraînement en arrière), et modification de l'acuité visuelle. Situation stationnaire les mois suivants mais aggravation du trouble visuel ; l'ophtalmologiste (Dr DURAND) constate le 5 octobre :

- oeil droit : vision 4/10e champ normal :
  F.O. paleur du segment temporal de la papille
- oeil gauche : vision 6/10e ; champ normal.
  F.O. normal.

Vision des couleurs : socotome central à toutes les couleurs ; vision du rouge abolie dans l'ensemble du champ. Traitement vitaminique (B1-B12).

Le 30 octobre, on décide d'interrompre l'administration d'Ethionamide ; la cyclosérine et la viomycine sont continuées.

Le 24 novembre, notable amélioration. Reprise d'appétit et de poids.

Le 3 décembre, nouvel examen ophtalmologique montrant :

- oeil droit : vision 5/50e champ normal
- oeil gauche : vision 8/50e ; champ visuel légèrement rétréci F.O. paleur du segment temporal des deux côtés.

Vision des couleurs : ne reconnaît que le bleu de l'éventail de Bouchard et aux cartons de Pollack, ne peut nommer aucun chiffre ; confond les couleurs fréquemment.

Le 26 décembre 1958, amélioration de l'état pulmonaire. A repris 5 kg depuis l'arrêt de l'Ethionamide (70 kg).

OBSERVATION N° 21.

M. G... Fernand.

Né le 14 avril 1923 (37 ans) mécanicien.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

Intoxication alcoolique modérée.

En 1952, découverte de lésions nodulaires sous claviculaires à l'occasion d'un examen systématique ; bactériologique négatif ; traitement par I.N.H. (300 mg/jour) et P.A.S. (15 mg/jour) pendant 3 mois.

En novembre 1959, hémoptysie traduisant une poussée évolutive au niveau du lobe supérieur gauche.

Hospitalisation à Tenon. Traitement par I.N.H. (500 mg.jour) et streptomycine (1 g/jour) du 27 novembre 1959 au 21 avril 1960. A cette date, le màlade étant au sanatorium de Liancourt et l'antibiogramme ayant révélé une résistance à l'I.N.H., adjonction d'Ethionamide (1 g/jour) sous forme de 2 comprimés et d'un suppositoire.

Ce traitement est bien toléré pendant deux mois, sans troubles digestifs. Le poids restant stationnaire à 66 kg.

Fin juin, le patient se plaint de "voir trouble" et l'ophtalmologiste (Dr DURAND) constate le 2 juillet :

- oeil droit : champ normal ; vision 10/10e
  F.O. flou de la papille
- oeil gauche : champ normal ; vision 10/10e
  F.O. flou de la papille sauf bord temporal.

Le 15 octobre un nouvel examen justifié par une baisse de l'acuité visuelle montre :

- oeil droit : vision 3/50e
  F.O. gros oedème papillaire
- oeil gauche : vision 2/10e
  F.O. on distingue encore le bord temporal ; gros flou ailleurs.
  visions des couleurs : scotome central (vert-rouge)

A la suite de cet examen arrêt de l'I.N.H. et de l'Ethionamide. Quelques troubles digestifs. Irritabilité. Diminution de l'attention.

Lésions pulmonaires en voie de guérison.

Le 26 novembre l'examen ophtalmologique révèle une amélioration de l'acuité visuelle (1/10e à droite et 4/10e à gauche) qui se confirme le 3 janvier 1961 :

- oeil droit : vision 4/10e
- oeil gauche : vision 8/10e

Champs visuels périphériques normaux deux deux côtés. Papilles un peu floues à bord temporal net.

OBSERVATION N° 22.

Mlle B.... Thérèse - Née en 1925) (40 ans) laborantine.

Aucun antécédent psychiatrique ; hépatite ictérigène sévère en 1958.

En 1946, tuberculose ulcéro nodulaire du lobe supérieur gauche, traitée par cure sanatoriale (2 ans) et pneumothorax (4 ans).

Rechute en 1960, traitée par streptomycine (90 g) PAS (90 perfusions) et INH (300 mg/jour pendant un ans, en sanatorium).

En mars 1965, asthénie persistante après une affection saisonnière ; la radio montre des lésions ulcéro nodulaires du lobe supérieur droit, bactériologie positive (culture).

9 avril, institution d'un traitement par le Glyconiazide (15 comprimés/jour correspondant à 750 mg d'INH).

Excellente tolérance.

17 mai, l'étude des résistances ayant montré une sensibilité légèrement diminuée à l'INH (0,2 gamma) on décide d'y associer l'Ethionamide à raison de 2 comprimés par jour (500 mg).

Le 29 mai, la malade revient consulter pour :

a - troubles digestifs, nausées et surtout diarrhée

b - sensation de fatigue avec anxiété

c - douleurs cervicales intenses irradiées vers la région mastoidienne et l'épaule du côté gauche qui est difficilement mobilisable. Ces manifestations se sont brusquement installées deux jours plus tôt. On ajoute au traitement 3 c par jour de Nicobion 500.

1er juin, la diarrhée a cessé, les douleurs sont atténuées mais la patiente signale une impression de torpeur (elle n'arrive pas à se réveiller) elle a des difficultés pour élaborer et exprimer ses idées, elle se demande parfois où elle est) de plus, elle est désagréable pour son entourage, se mettant facilement en colère ce qui est tout à fait inhabituel. On réduit la dose d'Ethionamide (un comprimé par jour).

3 juin les douleurs sont complètement terminées et l'idéation est redevenue normale.

9 juillet même traitement : aucun trouble : amélioration radiologique.

Départ du sanatorium.

En septembre, la tolérance reste bonne et l'évolution favorable se confirme.

OBSERVATION N° 23.

C... Paule, 1922 (39 ans) chauffeur de taxi.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

En juillet 1961, hospitalisation pour tuberculose ulcéro nodulaire des deux lobes supérieurs à tendance rétractile, ancienne (reconnue en 1951 mais non traitée). Présence de B.K. dans l'expectoration. Traitement par streptomycine (1 g/jour) glyconiazide (8 comprimés par jour = 400 mg d'I.N.H.) et isoniazide (200 mg).

Au 3e mois, notable amélioration de l'état pulmonaire, bactériologie négative.

Le traitement a été parfaitement toléré ; elle a grossi de 4 kg (48 kg,52).

Le traitement est ensuite poursuivi au domicile, associant streptomycine (1 g trois fois par semaine) glyconiazide (9 comprimés par jour = 450 mg d'I.N.H.) et isoniazide 300 g.

En avril 1962, au 9e mois, l'amélioration se poursuit. L'augmentation de poids est de 12 kg (60 kg). Même traitement jusqu'au terme d'une année. Ensuite le glyconiazide et l'isoniazide sont administrés seuls, aux même doses, jusqu'en mai 1964. L'état général reste excellent et les lésions radiologiques paraissent stabilisées. Les cultures sur prélèvement par tubage sont positives. La malade refusant toute nouvelle hospitalisation et s'opposant à toute intervention chirurgicale, les doses quotidiennes sont augmentées (12 comprimés de glyconiazide et 9 comprimés d'isoniazide, soit plus d'un gramme par jour d'I.N.H. pour un poids de 65 kg, donc 16 mg/kg).

Parfaite tolérance. Arrêt au terme de 6 mois, la bactériologie restant positive.

En mai 1966, la patiente se décide a être opérée. Elle est de nouveau hospitalisée à Cochin,

Le 1er juin, pour un traitement associant quotidiennement l'isoniazide (600 mg en 4 prises) et l'éthionamide (750 mg per os) la tolérance est satisfaisante la première semaine. Le 8e jour "brûlures d'estomac assez violentes" l'appétit reste bon. Le 10e jour, légère dépression mise sur le compte du prochain passage en chirurgie.

Le samedi 18 juin, 13e jour, la situation s'aggrave : blocage complet de l'appétit, sensation de "battements violents dans le ventre "incapacité de lire et d'écrire, lassitude extrême au point de négliger de faire sa toilette, retrait complet de la communauté (reste allongée, les yeux fixés, avec des boules quies dans les oreilles).

De plus, a "une peur intense de mourir qui l'assiège, une peur panique de l'opération, une idée lancinante de sortir, de fuir". Elle sortira même de l'hôpital en robe de chambre, avec son mari, et visitera un grand magasin proche, mais reviendra "pour que les médecins et infirmières n'aient pas d'ennuis par sa faute".

Le dimanche 19, ne prend aucun aliment et aucun médicament.

Le lundi décision irréversible de quitter l'hôpital. Explique sa situation au médecin traitant qui réduit la dose d'éthionamide à 500 mg/jour et prescrit deux comprimés de nicobion 500. Tableau typique de dépression mélancolique avec anxiété intense sans confusion, ni délire.

Le mardi 21, amélioration nette recommence à s'alimenter et à s'intéresser "très superficiellement à l'entourage" elle reste anxieuse, et fatiguée.

Le mercredi, franc retour de l'appétit et "panique décroissante" accepte l'intervention sans appréhension.

Le jeudi 23, appétit "normal" et moral "excellent".

Le 24 juin thoracoplastie gauche. Suites opératoires normales. Résultat excellent. Quitte l'hôpital le 7 juillet.

OBSERVATION N° 24.

Mme D... Rose 1897 (66 ans) sans profession.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

En juillet 1963, consultation à l'Hôpital de Créteil pour une adénopathie sous angulo-maxillaire droite, évoluant depuis plus d'une année, avec altération progressive de l'état général. Biopsie : ganglion tuberculeux.

Le 16 août, instauration d'un traitement associant streptomycine (1 g/jour). I.N.H. (450 mg/jour) et vitamine B6 (250 mg/jour).

Le 24 août, en raison de clochers thermiques avec douleurs dans les masseters à la suite de chaque injection de streptomycine, cet antibiotique est remplacé par l'Ethionamide (500 mg/jour, per os). Après deux semaines de traitement, installation de troubles digestifs pénibles (nausées et douleurs épigastriques à type de brûlure ou de torsion) associés à une anorexie globale et à des douleurs musculaires diffuses.

Le 15 octobre, du fait de ces troubles qui ont provoqué un amaigrissement de 5 kg, on réduit la dose d'I.N.H. (300 mg/jour) et on prescrit l'Ethionamide en suppositoires (2 par jour). La situation ne s'améliore pas. Installation d'une asthénie extrême avec état dépressif.

Fin novembre : apparition d'une somnolence diurne contrastant avec une insomnie nocturne ; la malade "voit des choses épouvantables et en particulier des morts". Elle pense ne jamais guérir, ni son mari en traitement pour une affection cardiaque. Le suicide est évoqué. Des douleurs lancinantes des extrémités sont apparues. L'amaigrissement atteint alors 8 kg en 3 mois.

Sur notre conseil, l'Ethionamide est supprimée au début de décembre ; on poursuit l'administration d'INH a raison de 450 mg/jour (1 c aux 3 repas). Régression de tous les troubles en une semaine.

En avril 1964, la situation est tout à fait satisfaisante : aucun trouble digestif, moral excellent, régression complète de l'adénopathie. Le traitement par I.N.H. est poursuivi à la même dose sans incidents, jusqu'en février 65. Récupération progressive du poids antérieur à la maladie. On doit noter que cette patiente est une anxieuse facilement déprimée, hypochondriaque (se croit atteinte de maladies variées, consulte de nombreux médecins, multiplie les investigations cliniques inutiles).

OBSERVATION N° 25.

Mme B... Sophie - 1910 (55 ans) employée de maison.

Aucun antécédent digestif ou psychiatrique.

En septembre 1965 à l'occasion de douleurs préthoraciques, on découvre une adénopathie retro et sus claviculaire à droite, ainsi qu'une

opacité ovoïde latéro-trachéale. En raison de calcifications supérieures le diagnostic de tuberculose est retenu. Hospitalisation à Laennec. Traitement institué le 26 octobre associant streptomycine (1 g/jour) isoniazide (600 mg/jour) ethionamide (750 mg/jour).

Dès les premiers jours, se plaint de gastralgies, qui résistent à l'administration de teinture de Belladone, perte progressive de l'appétit, que ne modifie pas l'administration de 500 mg de vitamine P.P.

Le 22 novembre situation aggravée : refuse les aliments, se plaint de lassitude extrême, et de douleurs diffuses prédominant au niveau des épaules.

En même temps dépression et anxiété : pense qu'elle ne guérira pas, veut quitter l'hôpital, a des crises de larmes. Amaigrissement de 1,5 kg. Adjonction de 500 mg de vitamine B6 est sans effet.

Le 26 novembre, selles diarrhéiques et le 29, ascension thermique à 39°5.

L'éthionamide est administrée en suppositoires (500 cg/jour) mais les troubles digestifs persistent : arrêt du médicament le 3 décembre. Regression rapide de tous les troubles : retour presque immédiat de l'appétit, digestions normales, transformation psychologique spectaculaire.

Sort de l'hôpital le 18 décembre ayant repris 1,4 kg en deux semaines sans troubles digestifs et avec un comportement normal.

Le traitement par l'I.N.H. est poursuivi sans incidents pendant les dix mois d'observation.

OBSERVATION N° 26.

M. C... Jacques, 25 ans.

Instituteur, sans aucun antécédent.

En juin 1960, peu avant la fin du service militaire, découverte d'une tuberculose ulcéro-nodulaire du poumon gauche, à la suite d'une hémoptysie.

Hospitalisation à Percy pendant 3 mois. Traitement par streptomycine (1 g/jour) P.A.S. (une perfusion quotidienne de 15 g) et I.N.H. (600 mg par jour soit environ 10 mg/kg) qui est parfaitement toléré. Excellente forme

physique et intellectuelle. Bon moral. Franche amélioration des lésions pulmonaires.

Placement sanatorial à Briançon le 27 octobre 1960. Pèse alors 65 kg. Le même traitement est poursuivi aussi bien toléré jusqu'au 22 avril 1961. Il est alors décidé d'arrêter la streptomycine et le P.A.S. On les remplace par de l'ethionamide (750 mg/jour) et on diminue la posologie quotidienne d'I.N.H. à 450 mg (soit environ 8 mg/kg).

Départ en permission dans la famille. Apparition des premiers troubles : appétit médiocre, fatigue anormale, comportement triste. Au retour la situation s'aggrave : anorexie et gastralgies provoquant un amaigrissement de 3,5 kg (60 kg le 3 juin) ; asthénie extrême ; insomnie ; état dépressif. Le malade adresse à ses parents des lettres ou il décrit sa situation et exprime le sentiment qu'il ne guérira jamais.

Le 20 juillet au matin, tentative de suicide par défenestration. Polytraumatisme graves justifiant le transport à l'hôpital de Grenoble puis à Paris dans le service du Professeur MERLE d'AUBIGNE où il est examiné en septembre. Traitement repris sous forme d'I.N.H. (600 mg/jour en 44 prises). Excellente tolérance.

Sort du service à la fin décembre, avec des séquelles importantes de fracture des membres inférieurs.

Guérison de la tuberculose. Le traitement est poursuivi sans interruption jusqu'au terme de 2 années. (Juillet 1962).

Le patient est régulièrement suivi depuis ce moment. Il a progressivement repris ses activités professionnelles et son comportement parfaitement normal, sans aucune note dépressive malgré l'impotence qu'il conserve.

***

CONCLUSIONS

Une étude des accidents provoqués par la chimiothérapie antituberculeuse comportant administration d'éthionamide est faite à partir de 26 nouvelles observations provenant de différentes sources.

Elle confirme les notions déjà établies, apporte certaines précisions et révèle des faits nouveaux.

I - Les sujets des deux sexes sont également exposés au risque (13 hommes et 13 femmes) et il ne paraît exister aucune prédisposition liée à l'âge, à l'origine ethnique, à la profession. Certains antécédents et en particulier l'alcoolisme, semblent jouer un rôle favorisant mais des accidents sévères peuvent survenir chez des malades apparemment indemnes de toute tare, en particulier d'antécédents psychiâtriques.

II - Les accidents rapportés sont d'ordre neuro-psychiatrique. Il s'agit de troubles psychiques dans 24 observations, dont 23 syndromes dépressifs avec mélancolie et anxiété, et de deux cas de névrite optique.

Des manifestations périphériques et en particulier des syndromes douloureux sont fréquemment associées (9 observations). Les troubles digestifs sont habituels et généralement initiaux ; ils ont de ce fait, une grande valeur d'alarme.

III - Une chimiothérapie mixte est en cause dans la majorité des cas, mais l'éthionamide est manifestement responsable de l'apparition des troubles le plus souvent, 16 malades ayant toléré pendant une période de un à douze mois un traitement immédiatement antérieur apportant des doses souvent fortes d'I.N.H.

Une posologie des médicaments intervient mais des accidents thérapeutiques peuvent s'observer avec des doses relativement faibles d'ethionamide, même en administration rectale ou veineuse.

IV - Les troubles psychiques sont l'expression la plus caractéristique des effets secondaires de ce type de chimiothérapie.

Il s'agit de perturbations de l' "humeur" stéréotypées, de type dépressif dans 23 observations. On peut distinguer :

a) les formes typiques (10 cas), qui sont des dépressions mélancoliques et anxieuses avec parfois des troubles mnésiques et un discret état confusionnel ;

b) les formes mineures (5 cas) qui sont généralement initiales ; la régression suivit rapidement l'interruption du traitement chez 4 malades, et chez un autre, un délire hallucinatoire se développa sous l'influence de cyclosérine.

c) les formes graves (8 cas) qui sont des mélancolies délirantes ou stuporeuses observées chez des sujets dont la chimiothérapie a été longtemps poursuivie malgré la survenue d'effets secondaires. La fréquence des idées d'incurabilité et de suicide mérite d'être soulignée : des sorties prématurées avec arrêt du traitement et des tentatives de suicide (2 cas) en sont la conséquence.

Chez un alcoolique la chimiothérapie a provoqué un état confusionnel avec délire hallucinatoire.

V - Les manifestations douloureuses sont l'expression de la neuropathie périphérique, qui existait 9 fois : un cas d'atteintes distales typique, 2 formes rhizoméliques scapulo-brachiales, 7 cas atypiques dont une maladie de Dupuytren et un syndrome neurotrophique avec amyotrophie des mains type Aran Duchenne et rétraction des tendons fléchisseurs.

VI - Deux observations de névrite optique rétro-bulbaire sont rapportées d'autres cas sont connus.

Cet accident grave, insidieusement et tardivement installé doit être rapproché des faits analogues provoqués par les I.M.A.O.

VII - Les troubles digestifs précédent ou accompagnant les accidents neuropsychiques de façon habituelle (20 cas).

VIII - Il a été observé également des éruptions d'acné (2 cas), une stomatite (1 cas), une gynécomastie unilatérale (1 cas).

La symptomatologie observée, qui rappelle celle de la pellagre, suggère une interférence métabolique des tuberculostatiques avec certains facteurs vitaminiques. La connaissance de ces faits a un intérêt physiopathologique évident, elle ouvre des perspectives nouvelles pour la recherche neuro-psychiâtrique.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :

Pr G. BROUET.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr G. BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

Toutes les références essentielles se trouvent dans les publications suivantes :

- BROUET G., MARCHE J., RIST N., CHEVALLIER J. et Le MEUR G.

  Etude préliminaire de l'activité du thioamide de l'acide éthyl-isonicotinique (1314 Th). dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme.
  Rev. Tuberc. et Pneumol. 1959, 23, 36.

- COHEN R. et les Médecins du Sanatorium des Etudiants et du Dispensaire Guy RENARD.

  Etude à court terme des traitements par le 1314 Th (travail préliminaire).
  Rev. Tuberc. et Pneumol. 1959, 23, 185.

- VERAN P., MOIGNETEAU C., TRICOHEREAU R. et RIST B.

  Le 1314 Th. ou thioamide de l'acide ethyl-isonicortinique dans le traitement de la tuberculose cavitaire.
  Rev. Tuberc. et Pneumol. 1959, 23, 533.

- BROUET G., MARCHE J., CHEVALLIER J., NICOLLE M.H. et NEVOT P.

  Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'isoniazide et d'ethionamide.
  Rev. Tuberc. et Pneumol. 1961, 25, 145.

- MODAÏ J.

  Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse.
  Thèse Médecine. Paris 1963.

- BROUET G. et MARCHE J.

  Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire (541 références).
  Rapport présenté à la XVIIe Conférence Internationale de la Tuberculose (Rome, 24 - 28 septembre 1963).
  Rev. Tuberc. et Pneumol. 1964, 28, 5/76.

- BROUET G., MARCHE J. et MODAÏ J.

Evolution de la nicotinamidémie chez les tuberculeux traités par chimiothérapie.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1963, 27, 871.

Autres références concernant :

A - LES ACCIDENTS DE L'ETHIONAMIDE

VOSSAERT M.

Etude clinique d'une forme injectable d'éthionamide (le chlorhydrate d'alphaéthyl-thio-isonicotinamide).
Thèse Médecine. Lille 1962.

BROCARD H., GAYET N. et GAYET A.M. (Mme).

Etude clinique des accidents de l'éthionamide au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire.
Clermont Médical 1964, 12, 87.

B - LES NEUROPATHIES DE L'ISONIAZIDE

- GAUTHIER M.

Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'isoniazide et ses dérivés.
Thèse Médecine. Paris 1955.

- Mc KUSICK A.B. et HSU J.M.

Clinical and metabolic studies of the shoulder. Hand syndrome in tuberculons patients.
Communication présentée au Xe Congrès International des ligues contre le rhumatisme.
Alti, 1961, 2, 540 (1 vol. Minerva Medica edit. Rome).

- GOOD A.E., GREEN R.A. et ZARA, FONETIS C.J.D.

Rheumatic symptoms during tuberculosis Therapy.
Ann. Int. Med. 1965, 63, 800.

C - LES NEVRITES OPTIQUES

- KEYS A. et Coll.

The biologyol Human starvation.
1950, 1, 675 - 2 vol. Univ. Minnerota Press édit. Min. neapolis).

- ABRAVANEL-KANTOR A.

A propos de quatre cas de névrite optique observés au cours de traitements par les inhibiteurs de la mono-aminooxydase (I.M.A.O.).
Thèse Médecine. Paris 1965.

D - LA PELLAGRE

JUSTIN-BESANCON L. et LWOFF A.

Vitamine anti-pellagreuse et avitaminoses nicotiniques.
(1 vol. Masson et Cie édit. Paris 1942).

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62